

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der
Landesversicherungsanstalt Oberbayern
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. H. Blaha

BEITRÄGE ZUR KENNTNIS DES HUTCHINSON-BOECK-SARKOIDS

Ein Bericht über 271 Fälle von Sarkoidose
unter besonderer Berücksichtigung von
Knochen- und Gelenkbeteiligung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
HELGA WALL - APELT
aus Hannover

im Jahre 1971

1972

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der
Landesversicherungsanstalt Oberbayern
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. H. Blaha

BEITRÄGE ZUR KENNTNIS DES HUTCHINSON-BOECK-SARKOIDS

Ein Bericht über 271 Fälle von Sarkoidose
unter besonderer Berücksichtigung von
Knochen- und Gelenkbeteiligung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
HELGA WALL - APELT
aus Hannover
im Jahre 1971



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. H. Blaha

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Eder

Dekan : Prof. Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 2. 1972

Herrn Prof. Dr. med. H. Blaha - Chefarzt des Zentral-
krankenhauses Gauting der Landesversicherungsanstalt
Oberbayern - danke ich für die freundliche Überlassung
des Themas dieser Dissertation, sowie für die wert-
volle Unterstützung, die er mir bei der Bearbeitung
gewährte.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
E i n l e i t u n g	1
1. Zur Geschichte der Sarkoidose	1
a) Allgemeine Entwicklung	1
b) Historische Skizze speziell zur Sarkoidose des Knochens	6
2. Das Sarkoidoseproblem	11
K r i t e r i e n d e r S a r k o i d o s e	13
1. Histologie	13
2. Klinik	15
a) Verlaufsform	15
b) Organbeteiligung	16
3. Immunbiologisches Verhalten	18
H a u p t t e i l	20
A. Angaben über das verwendete Krankengut und über die Arbeitsmethoden, nach denen die Auswertung erfolgte	20
B. 1. Ergebnisse der Auswertung	25
a) Altersverteilung	25
b) Geschlechtsverteilung	27
c) Organmanifestation	28
d) Art und Häufigkeit subjektiver Störungen	32
e) Tuberkulinempfindlichkeit	34
f) TBC-Exposition	35

	Seite
2. a) Diagnose	36
b) Histologie	36
c) Röntgenbefund	38
d) Extrathorakale Manifestation	39
e) Laboruntersuchungen	40
C. I. Gelenkaffektion	42
1. Allgemeine Diskussion	42
2. Eigene Auswertung	44
a) Geschlechtsverteilung	44
b) Altersverteilung	45
c) Histologie	46
d) Zeitliche Einbeziehung der Arthri-	
tiden zu anderen Manifestationen	
der Sarkoidose	48
e) Charakter der Gelenkerscheinungen	50
f) Unabhängig vom Grundleiden beste-	
hende Gelenkaffektionen	52
II. Knochenaffektion	54
1. Allgemeine Diskussion	54
2. Eigene Auswertung	56
III. Schlußfolgerung	61
Z u s a m m e n f a s s u n g	62
L i t e r a t u r h i n w e i s e	64

E i n l e i t u n g

1. Zur Geschichte der Sarkoidose

a) Allgemeine Entwicklung

Fast 100 Jahre sind es jetzt her, daß der große englische Arzt Jonathan Hutchinson (1828 - 1913), namentlich bekannt durch die nach ihm benannte Hutchinson-Trias bei connataler Syphilis, im Jahre 1878 in seinen "Illustrations of Clinical Surgery" einen Patienten John W. beschrieb, den er schon seit 1869 beobachtet hatte und der einzigartige Hauterscheinungen an der Streckseite der Beine, der Finger und des Vorderarmes aufwies, wobei ein Finger 'ödematös' geschwollen war. Hutchinson bezeichnete diese "anomalous disease of skin, of fingers etc" mit dem Untertitel "Papillary Psoriasis?", bemerkt aber, daß "I was inclined to consider the skin disease as essentially connected with gout". Vielleicht war das der Grund dafür gewesen, weshalb er 1894 auf der Dermatologischen Gesellschaft in London darauf verzichtete, diesen Patienten vorzustellen, statt dessen aber Gelegenheit hatte, über zwei für uns heute zweifelsfreie Sarkoidose-Fälle zu berichten. Er sprach von Erstbeschreibungen dieser Krankheit und taufte sie nach dem Namen der Patienten auf Mortimer's- (Erstpublikation im Oktober 1898) bzw. Mabey's Malady (Erstpublikation im Juli 1900). 1894 kam man auf der Dermatologischen Gesellschaft in London hinsichtlich dieser Neuvorstellung allerdings zu der Ansicht, daß es sich hierbei um ein Sarkom handele, und es wurde Hutchinson dringendst empfohlen, histologisches Untersuchungsmaterial zu entnehmen. Dies wurde der Patientin dann auch vorgeschlagen mit dem Erfolg, daß Hutchinson sie zwei Jahre nicht wiedersah.

1889, zehn Jahre vor dem wichtigen Beitrag von Caesar Boeck, beschrieb der französische Dermatologe Ernest Besnier eine Hautaffektion, die er Lupus pernio nannte. Obgleich er den Fall von Hutchinson kannte, glaubte er doch nicht, daß beide ganz identisch seien. Er sprach von "synovites fongueuses" (scrofulo tuberculeuses) und sah sie als Form des Lupus Erythematosus an. Die Demonstration des Kranken mit Lupus pernio im Gesicht und einer Tendovaginitis erfolgte im Hospital Saint-Louis in Paris. Aber Hutchinson stellte sich seit 1890 auf den Standpunkt, daß es sich hierbei um das gleiche, von ihm schon 12 Jahre vorher beschriebene Krankheitsbild handle. - 1892 berichtete dann Tenneson von einem, dem Lupus pernio Besnier's ähnlichen Fall, fügte aber nichts Neues hinzu, außer, daß die Ohrläppchen befallen waren. Er war jedoch der Meinung, daß diese Affektion weder zum Lupus Erythematosus noch zum Lupus Vulgaris gerechnet werden könne.

Das Bemerkenswerteste aber, und der Grund, weshalb Tenneson an dieser Stelle Erwähnung verdient, besteht darin, daß er erstmalig von dem im Hospital Saint-Louis beobachteten Kranken eine histologische Untersuchung durchführen ließ. Und diese führte zur Entdeckung des für uns heute so charakteristischen Epitheloidzellknötchens.

Im November 1899 erschien im "Norsk Magazin for Laegevidenskaben", im Dezember des gleichen Jahres im amerikanischen "Journal of Cutaneous and genito-urinary diseases" jeweils eine Arbeit des Norwegers Prof. Caesar Peter Moeller-Boeck, worin er ein Krankheitsbild klinisch wie histologisch unter der vorläufigen Bezeichnung "Multiple benigne Sarkoid of the Skin" beschreibt. Als er damit seinen ersten Sarkoidose-Fall veröffentlichte, glaubte er die Krankheit mit der

Pseudoleukämie in Verwandtschaft bringen zu können. Diese Ansicht gab er jedoch im März 1900 in seiner Mitteilung zur "Festschrift zur Ehre Moritz Kaposie" auf. Er schreibt: "nicht wirklich geschwulstartiges Neoplasma, sondern entzündliche Wucherung des Bindegewebes". 1905 änderte er daher die Nomenklatur von "multiplem, benignen Hautsarkoid", die er jetzt als falsch empfand, in "Benignes Miliarlupoid" um, "ein Leiden, dessen Hautaffektion das am meisten ins Auge fallende Symptom ist, weshalb die Benennung von der Hauterkrankung abzuleiten gerechtfertigt ist".

Boeck kannte Mabey's und Mortimer's Malady von Hutchinson. In seiner 1. Publikation 1899 schreibt er dazu: "The only clinical description known to me which bears any resemblance to my case is given in a recent paper by J. Hutchinson in his 'Archives of Surgery' Oct. 1898 I dare not say, that the skin affection ... is identical with my case, since the latter shows some very marked clinical features not found in Mortimer's Disease ... But he had no opportunity to examine his case histologically".

Erst 1905, in Boecks "Fortgesetzten Untersuchungen über das multiple benigne Sarkoid" lassen die von ihm hier beschriebenen Fälle I und V zu der Ansicht kommen, daß es sich bei Hutchinson tatsächlich um ein und dasselbe Krankheitsbild handelte.

Wenn somit die Priorität der Erstbeschreibung der Sarkoidose Jonathan Hutchinson zukommen dürfte (neuerdings wird das allerdings von K.W. Kalkoff wieder angezweifelt), so stehen doch besondere Verdienste Caesar Boeck zu, der die Histologie in seinen ersten Arbeiten meisterhaft dargestellt hat und sehr früh auch Nasenschleimhautveränderungen und Lymphknotenvergrößerungen erkannt hat und überdies auf möglicherweise zur Krankheit gehörende Lungenveränderungen hinwies.

Der spätere Würzburger Ordinarius für Dermatologie, Zieler, stellte 1909 überzeugend die Identität des von Besnier beschriebenen Lupus pernio mit dem Sarkoid Boeck dar. Im gleichen Jahre noch tat es auch Boeck selbst, der dazu meinte: "die Arbeit von Kreibich 1904 hätte mich eigentlich schon früher darauf aufmerksam machen sollen". Damit hatte sich ein Kreis geschlossen, der nicht zuletzt auch die Wesensgleichheit von Mortimer's und Mabey's Malady bewies.

Aber zu voller Anerkennung des Krankheitsbildes als solches gelangte die Sarkoidose erst 1914 auf dem schwedischen Dermatologen Jörgen Schaumann (1879 - 1953) mit seiner berühmt gewordenen Preisarbeit "Sur le lupus pernio", die er in Paris vorlegte (gedruckt wurde sie erst 1934). Zum einen wies er nochmals eingehend auf die Identität des Lupus pernio und dem Sarkoid hin, zum anderen stellte er sie als Allgemeinerkrankung dar, welche Tonsillen, Lunge, Blut und die inneren Organe befällt. Er fand, daß die Histopathologie sämtlicher betroffenen Organe die gleiche ist, und da sie das lymphatische Gewebe befällt, nannte er sie, im Gegensatz zu Morbus Hodgkin, : Lymphogranulomatosa benigna. Allerdings muß hierzu der Gerechtigkeit halber gesagt werden, daß schon Jadassohn geraume Zeit vorher (1912) das Boecksche Sarkoid als eine Allgemeinerkrankung des Organismus auffaßte mit Rücksicht auf die seine Fälle begleitende Iritis. Und Boeck selbst hatte diese Möglichkeit schon früher, wenn auch zurückhaltend und vermutungsweise, angedeutet.

Erwähnt seien auch zwei Breslauer Autoren, der Dermatologe E. Kuznitzky und der Internist A. Bittdorf, die 1915 in der Münchner Medizinischen Wochenschrift die Bedeutung der Sarkoidose als Allgemeinerkrankung -

unter Hinweis auf den möglichen Befall von Lunge, der man besondere Sorgfalt widmete (Verschleierung und Verschattung der mittleren und unteren Lungfelder), ferner Milz, Niere, Augen, Haut, Schleimhäute, Herz und blutbildenden Organen - herausstellten.

1934 fand in Straßburg die so bekannt gewordene Dermatologentagung statt, auf der die gesamte Problematik der Krankheit durchgesprochen wurde. Hier machte A. Kissmeyer den Vorschlag, "La maladie de Boeck" in "la maladie de Besnier-Boeck" umzutaufen. Beide Namen, und noch viele andere, die die Krankheit bisher bekommen hat, weichen aber heute mehr und mehr dem Vorschlag Hunter's (1936), sie Sarkoidose zu nennen. Vom geschichtlichen Standpunkt allerdings, meint er, sei es richtiger, sie Hutchinson-Boeck-Sarkoid zu nennen.

Als Letzter in der Reihe derer, die die Geschichte der Sarkoidose wesentlich vorantrieben, sei L.M. Pautrier genannt, der, wie vormals Schaumann, nochmals das Charakteristische bezüglich der Histopathologie aller befallenen Organe betonte. Darauf gestützt, schlug er vor, das Krankheitsbild in die Reihe der Systemerkrankungen, und zwar speziell als dem RES zugehörig, einzureihen. Ferner sei noch betont, daß er einer der ersten war, die nicht an die tuberkulöse Aetiologie der Sarkoidose glaubte, auch wenn seine dagegegenstellte Virus-Theorie bis jetzt auch nur Hypothese blieb.

b) Historische Skizze speziell zur Sarkoidose
des Knochens

Bereits bei dem von Hutchinson 1878 erstbeschriebenen Fall von Sarkoidose müssen wir, seiner Beschreibung zufolge, an eine Knochenaffektion denken. Das mag auch der Grund dafür gewesen sein, weshalb er den Fall John W. in verwandtschaftliche Beziehung zur Gicht setzte. Auch Besnier 1889 und Tenneson 1892 beschrieben in ihren jeweiligen Arbeiten Weichteilveränderungen der Finger, die ohne entsprechenden Knochenbefall unwahrscheinlich wären.

Aber der erste, der 1902 ausführlich anhand von Röntgenbildern den Fall eines 27-jährigen Mannes beschreibt, der an "Entzündungsprozessen" an Finger und Zehen erkrankte, war Kienböck. Zwar ordnete er die Knochenveränderungen der Syphilis zu, obgleich er sich des dafür ungewöhnlichen Bildes durchaus bewußt war. Aber, so Felix Fleischner, "die Erwähnung eines derben Infiltrates im Gesicht, in der Nasengegend und derbe Drüsenschwellungen lassen die Vermutung fast zur Gewißheit werden, daß es sich hierbei um Knochenveränderungen bei Boecks Miliarlupoid und Lupus pernio handeln mußte." 1904 beschrieb Kreibich, der die primäre Erkrankung bei Sarkoidose in der Haut liegen sah, einen Fall mit Phalanxbefall und brachte damit die Haut- und Knochenveränderung zum ersten Mal auf einen Nenner. Ein Jahr später ist es Forchhammer, der einen Patienten mit Sarkoidose sah, dessen Röntgenbilder der Hände "diffuse Schwellung und geringe Rarefizierung des Knochengewebes" zeigten. Remijnse veröffentlichte 1907 einen Fall von "Dactylitis syphilitica" mit generalisiertem Lymphknotenbefall, von dem wir retrospektiv, dank der darin abgebildeten Röntgenaufnahme und der damals wiederholten Beschreibung dieses casus (Winkler 1919, Heilbronner 1920, Voorhoeve 1920) sagen

können, daß es sich hierbei um eine Sarkoidose des Knochens gehandelt hat. Ebenfalls im gleichen Jahr beobachteten B. Bloch einen Fall von Lupus pernio mit spina-ventosa-ähnlichen Affektionen zweier Metacarpale der Hände und V. Klingmüller 3 Fälle mit Phalanx- und Nasenbein-Befall. Bemerkenswert ist, daß bei dem einen Fall die Knochenaffektion von Finger und Zehen dem Auftreten von Hauterscheinungen um 6 Jahre vorausgingen. Ferner ist an dieser Stelle N.V. Morozova (Morosoff) zu nennen, der 1908 Knochenveränderungen bei Boecks Sarkoid beschrieb als herdwweise auftretenden Knochenschwund mit Sklerosierung der Knochensubstanz an der Grenze zwischen Dia- und Epiphyse der Phalangen. Einen sehr wichtigen Beitrag zur Geschichte der Knochensarkoidose lieferte uns, 9 Jahre vor der als klassisch geltenden Veröffentlichung von Otto Jüngling, H. Rieder (1910) anhand zweier Fälle. Bei einem von beiden kam es 10 Jahre vor den Gesichtshautveränderungen zum Befall einzelner Phalangen. Rieder, der, im Gegensatz zu Kreibich, die primäre Erkrankung im Knochen liegen sah, beschreibt die Röntgen-Veränderungen als Kavernen und Cysten bei gestrickter, maschiger oder netzartiger Innenzeichnung der Knochen mit intaktem Periost, - Nekrose, Sequester und Fistelbildung fehlen - und deutet sie als infektiöse Osteomyelitis, die mit größter Wahrscheinlichkeit tuberkulös ist oder im Gefolge von Tuberkulose entsteht.

An späteren Arbeiten ist 1913 die von Finkelnburg zu nennen - er beschreibt einen, von ihm als Acroasphyxia chronica hypertrophica angesehenen Fall mit Knochenveränderungen an Händen und Füßen, wobei Gelenke und Periost unbeteiligt sind, - sowie die von Schaumann (1917), der den histologischen Beweis erbrachte, daß die von ihm beobachteten Knochenaffektionen mit den granulomatösen Herden identisch seien, die Boeck als charakteristische Zeichen der Hautveränderungen be-

schrieb. 1926 geht derselbe Autor nochmals eingehender auf die Beschreibung des durch Sarkoidose veränderte Knochengewebe ein.

1919 weist Muschter auf das Vorkommen von cystischen Hohlräumen hin und stellt die Frage, ob die Hautveränderungen bei Lupus pernio mit den path. Veränderungen am Knochensystem in ursächlichem Zusammenhang stehen. Anhand einer Fallvorstellung (35-jähriger Mann mit Gelenkrheumatismus in der Anamnese - als rheumatisme tuberculeux Poncet aufgefaßt -, Befall von Zehen, Finger, Wange, Nase, Tuberkulinprobe negativ, ebenso Tierversuch) bejaht er die Frage.

Den Verdienst, die Knochensarkoidose als selbständige klinische Einheit beschrieben zu haben, gebührt O. Jüngling, der 1919 vier, 1928 neun Fälle demonstrierte. Trotz der, wie wir gesehen haben, recht umfangreichen einschlägigen Literatur konnte er in seiner ersten Arbeit nur Muschter und Rieder in Beziehung zu seiner Entdeckung setzen; (1928 allerdings zählt er 46 bis dahin in der Literatur bekannte Fälle auf).

Jüngling unterschied (1919) röntgenologisch 2 ineinander übergehende Erscheinungsformen. 1) das floride Stadium Typ B I (= wabig konfluierende Aufhellungen im größten Teil des Knochens) und 2) das Ausheilungsstadium Typ B II (= Aufhellungen ziehen sich in den Köpfchen der Phalangen bzw. Metacarpae zusammen, wo sie rundliche bis kartenherzförmige, wie mit den Lochseisen ausgestanzte Defekte erzeugen). Er betont, daß periostitische Reizerscheinungen vollständig fehlen, sowie Gelenke im allgemeinen nicht befallen sind, (schon Rieder und Finkelnburg hatten dasselbe beobachtet (siehe oben)), ferner wies er auf die für ihn charakteristische Kombination mit Weichteilprozessen (= Knotenbildung in Sehnenscheiden, Schleim-

beuteln, Unterhautzellgewebe und Haut) und führte eine Weichteilbiopsie eines Fingers durch, wobei er histologisch die von Boeck beschriebenen Veränderungen fand.

Jüngling faßte die von ihm beschriebenen Knochenaffektionen mit dem Namen "Ostitis tuberculosa multiplex cystica" zusammen angesichts der von ihm vermuteten tuberkulösen Aetiologie. 1928 aber änderte er das "cystica" um in "cystoides", da seine histologischen Untersuchungen ergeben hatten, daß die Knochendefekte mit granulomatösem oder fibrösem Gewebe durchsetzt und als solche nicht eigentlich Cysten waren (vgl. Schumann, der ergänzende Beiträge bezüglich der histologischen Befunde erbrachte).

1921 veröffentlichte Eugen Fraenkel den Fall eines 20-jährigen Mannes u.a. mit doppelseitiger Iritis, dessen Phalangen beider Füße und einige der Hände cystenähnliche Defekte aufwiesen. Ausschlaggebend für ihn war die Multiplizität der Krankheitsherde im Knochen des Hand- und Fußskeletts, weiter zeigte er, daß das Leiden seinem Wesen nach identisch ist mit der Spina ventosa im Kindesalter und schlug den Namen "Spina ventosa multiplex adultorum" vor. Insbesondere das von Jüngling geprägte Beiwort "cystica" lehnte er ab, da es die Vorstellung von mit Flüssigkeit gefüllten Hohlräumen im Knochen erwecke, wovon aber keine Rede sein könne.

Im Jahre 1924 war es Felix Fleischner, der, angeregt durch Jünglings Mitteilung, sieben in der Lupusheilstätte in Wien von Volk zum Teil langjährig beobachtete Fälle zusammenfaßt und in recht eindrucksvoller Weise die Knochenmutilationen illustriert. Ferner schlägt er, unter möglicher Anlehnung an den von Jüngling gewählten Namen (Ostitis tuberculosa multiplex cystica), dessen Autorenschaft er betont, die Bezeich-

nung Ostitis tuberculosa multiplex cystoides ("... denn es werden wirklich cysten-ähnliche Gebilde gesehen") vor und weist darauf hin, daß die Fraenkelsche Benennung (Spina ventosa multiplex adulorum) nicht den Forderungen nach Bezeichnung von Wesen und Ätiologie der Erkrankung entspricht.

Abschließend sei noch auf einen bemerkenswerten Fall von Schürer-Waldheim (1930) eingegangen (es handelt sich um einen 50-jährigen Mann mit Lupus pernio der Nase und Befall beider Hände), der erstmalig anhand vergleichender histologischer Untersuchungen an ein und demselben Patienten die Identität von Ostitis tuberculosa multiplex cystoides und Lupus pernio erbringen konnte.

2. Das Sarkoidoseproblem

Es gibt wohl keine Krankheit, von der auch heute noch - nach mehr als 80 Jahren intensiver Forschung - eine derartige Faszination ausgeht, wie es bei der Sarkoidose der Fall ist. Nicht zuletzt Ausdruck dafür sind die seit 1958 (London) regelmäßig alle 2 - 3 Jahre stattfindenden internationalen Sarkoidose-Konferenzen (1960 in Washington, 1963 in Stockholm unter Leitung von Sven Löfgren, 1966 in Paris (unter I. Turiaf), 1969 in Prag (unter Dr. L. Levinasky), um einer Klärung des Sarkoidoseproblems näher zu kommen. Denn seitdem Jonathan Hutchinson im Jahre 1869 mit Mortimer's Malady die Geschichte der Sarkoidose eröffnete, hat sich, konzentrisch einengend, eine Problematik herausgeschält, die ursächlich mit der bis heute nicht geklärten Ätiologie verknüpft ist. Die Histogenese und die Bedeutung des Sarkoidknötchens sind immer noch unklar und voller Hypothesen. Die von Schaumann postulierte tuberkulöse Ätiologie wird heutzutage wegen mangelnder Beweiskraft von den meisten Forschern verworfen, und es sind die Methoden, sie differential-diagnostisch von der Tuberkulose abzugrenzen, bedeutend besser geworden im Vergleich zu früher, - dennoch aber wissen wir noch so gut wie nichts über das Wesen ihrer Ursache und über die physiopathologischen Mechanismen, die ihrer Entwicklung vorausgehen. Handelt es sich dabei um die genetisch verankerte, mangelnde Bildung humoraler Mycobakteriophagenantikörper, auf der die Theorie der lysogenen Konversion der Mycobakterien bei Sarkoidose aufbaut (E. Mankiewicz 1961 - 1963)? Ist die Sarkoidose als eine besondere Form der Tuberkulose, wie es vor allem deutschsprachige Autoren vertreten (Berbinger, Stühmer, Leitner, Kalkoff, Wurm), zu betrachten?

In dem Bewußtsein über die Unkenntnis bezüglich der Aetiologie jedoch, verzichtet man bereits seit der 2. Internationalen Sarkoidosekonferenz in Washington, die damals unter Vorsitz von M. Cummings abgehalten wurde, auf eine exakte Definition der Krankheit, um sich mit der Deskription ihrer wesentlichen Merkmale zu begnügen.

K r i t e r i e n d e r S a r k o i d o s e

1. Histologie

Bis zum heutigen Stand der Entwicklung sind Aetiologie und Pathogenese umstritten. Als einzig allgemein anerkanntes Grundelement der Sarkoidose gilt dagegen das histomorphologische Substrat in Gestalt des miliaren epitheloidzelligen Granuloms. Es handelt sich hierbei, kurz zusammengefaßt, um eine granuläre, produktive Epitheloidzellwucherung, bei der im Unterschied gegenüber dem banalen Tuberkel das Fehlen stärkerer Exsudation bei gleichzeitigem Fehlen käsiger Nekrosen charakteristisch ist. Durch das Mikroskop gesehen, sind bei dem voll ausgebildeten granulomatösen Stadium die Epitheloidzellen überwiegend größer, besser differenziert, ziemlich locker und zugleich, in der Mehrzahl der Fälle, mosaikartig angeordnet. Eine geringe Eosinophilie des Cytoplasmas fällt auf. Der Zellkern - die Zellgrenzen sind meist schlecht abgrenzbar und von einem Reticulin- und Kollagenfaser-Geflecht umspinnen -, ist hellblasig, oval oder länglich und zeigt eine feinkörnige Chromatinverteilung sowie einen etwas vergrößerten Nucleolus. Typisch sind ferner ein spärlicher oder gar fehlender Lymphocytenaum, nur wenige oder keine Riesenzellen und das, wie bereits oben erwähnt, Ausbleiben einer zentralen Verkäsung. Häufig werden die Schaumann-Körper und Asteroidkörper in den Riesenzellen beschrieben.

Dieses klassische Sarkoidosegranulom kann nun, entsprechend der klinischen Stabilität der Sarkoidose, über lange Zeit stationär fortbestehen ("reaktiver Konservatismus" nach Gusek) oder aber sich in drei Richtungen verändern:

- 1.) Es bildet sich völlig zurück ohne Residuen zu hinterlassen.
- 2.) Es entwickeln sich zentrale fibrilläre Nekrosen, bzw. Nekrobiosen.
- 3.) Als Ausdruck der Granulomverödung kommt es zur "hyalinen Transformation" mit Abscheidung hyaliner Substanzen, die mit Ausbildung eines argyrophilen und kollagenen Fibrillennetzes verbunden ist. Daß es sich bei dem Hyalin um eine besondere Form lokaler Paramyloidose handelt (Teilum 1948), als Ausdruck einer Antigen-Antikörper-Präzipitation, sei hier nur gestreift.

Dem histologischen Kennzeichen nach gehört die Boeck-sche Sarkoidose demnach in den Formenkreis der chronisch produktiven Entzündungen, speziell der spezifischen Granulome. Zur Klärung der Pathogenese wird deshalb eine cytologische Analyse des Sarkoidgranuloms unter zusätzlichen Untersuchungstechniken wie z.B. der Histochemie und Elektronenmikroskopie unerlässlich sein. Und diese ist auch bereits in vollem Gange.

2. Klinik

a) Verlaufsformen

Löfgren beschrieb 1955 eine akute Form der Sarkoidose, heute auch Löfgren-Syndrom genannt, die im allgemeinen stürmisch einsetzt mit Fieber, Erythema nodosum und Polyarthralgien. Wegen der meist schmerzhaften Gelenkschwellungen wird die Diagnose zunächst gar nicht selten verfehlt und in die entzündlichen rheumatischen Gelenkerkrankungen, meistens dem rheumatischen Fieber eingereiht. Die arthralgischen Beschwerden bilden sich binnen weniger Wochen zurück. Die Blutsenkung ist stets beschleunigt, meist zwischen 40 - 120 mm in der 1. Stunde. Die Leukocytose ist nur mäßig (bis $13000/\text{mm}^3$). Im Differentialblutbild fällt eine Eosinophilie wechselnden Ausmaßes bis zu 10 % auf. Die Serumelektrophorese zeigt anfangs eine alpha-1- und stark ausgeprägte alpha2-Globulin-Vermehrung bei geringer Vermehrung der beta-Globuline. Erst später, bei weiterer Organbeteiligung, steht das chronisch-entzündliche Serumeiweißbild mit Anstieg der gamma-Globuline im Vordergrund. Die Rheumaserologie (Waalser-Rose- und Latex-Test) und der Antistreptolysin-Titer sind in der Regel negativ.

Die Prognose dieser akuten Verlaufsform ist besonders günstig, Ausheilung erfolgt bis zu etwa 80 % im Verlauf eines Jahres spontan (Wurm). Ihr Prozentsatz macht in einer von Wurm, Reindell und Doll (1964) angegebenen bemerkenswerten Statistik mehr als die Hälfte von 2177 Fällen (= 54,4 %) aus.

Die chronische Verlaufsform dagegen beginnt fast immer schleichend und zeigt eine lange Latenz. Subjektive Beschwerden sind recht uncharakteristisch, oder fehlen

ganz, und werden meist erst im weiteren Verlauf in Form von Atemnot, Hustenreiz und Beklemmungsgefühl hinter dem Brustbein angegeben, wenn die sich vergrößernden mediastinalen und hilären Lymphknoten einen Druck auf Trachea und Bronchien ausüben. Die Laborbefunde sind unauffällig, Die BKS ist normal oder nur leicht beschleunigt. Die beta- und besonders die gamma-Globuline im Serum sind als Ausdruck der chronischen Entzündung vermehrt.

b) Organbeteiligung

Die Sarkoidose ist eine Allgemeinerkrankung mit besonderer Beteiligung des Reticulo-Histiocytären-Systems, sei es, daß dieses nun lokalisiert oder generalisiert durch das Auftreten epitheloidzelliger Granulome pathologisch verändert wird. Praktisch kann jedes Organ von der Erkrankung betroffen sein. Es hat sich rein statistisch eine gewisse Konstanz in der Häufigkeit der Organlokalisation herausgestellt. So gehört zu jeder Sarkoidose anscheinend obligat die doppelseitige Vergrößerung der Hiluslymphknoten. Gleichzeitig finden sich auch paratracheale Lymphknoten-Vergrößerungen, die heute durch die diagnostisch bedeutsame Mediastinoskopie eine große Rolle spielen. Die Lunge ist mit durchschnittlichen Literaturangaben zwischen 70 - 80 % befallen. H. Eule allerdings wies in einer Untersuchung an 14 Patienten mit isolierter Hilussarkoidose ohne röntgensichtbare Mitbeteiligung der Lunge durch gezielte Lungenbiopsie nach, daß ausnahmslos eine disseminierte Lungenbeteiligung vorlag, wobei die nachgewiesenen Granulome alle in der äußeren Peripherie lagen. Nebenbei sei erwähnt, daß aus dem gewonnenen Gewebsmaterial sich keine Mykobakterien züchten ließen, was ihn dazu veranlaßte, auf einige ätiopathogenetische Betrachtungen einzugehen.

Das in den mediastinalen Lymphknoten und in der Lunge ablaufende Geschehen kommt röntgenologisch in "gesetzmäßiger" Weise zur Darstellung, so daß Wurm, Reindell und Heilmeyer 1958 für den Krankheitsablauf drei charakteristische Stadien aufstellen konnten, die allerdings, und das ist zu betonen, rein qualitativer Art sind und nichts mit dem Schweregrad der verschiedenen Stadien zu tun haben.

Die Angaben über die Beteiligung übriger Organe schwanken in den statistischen Zusammenstellungen teilweise sehr stark und dürfte mit Art und Umfang der jeweils betriebenen Diagnostik sowie der Gewinnung statistischen Materials zusammenhängen.

Im Hauptteil soll auf Organlokalisation und Organmanifestation näher eingegangen werden.

3. Immunologische Befunde

Die besondere Immunitätslage, die bei der Sarkoidose besteht und die vielleicht mit der Erkrankung erst erworben wird, umfaßt einmal die abgeschwächte oder aufgehobene Immunreaktion vom Spättyp (zellgebundene und durch Zellen übertragbare Allergie vom Spättyp, celluläre Allergie, "delayed type hypersensitivity"), dann die normale oder gesteigerte Immunreaktion vom Soforttyp (durch humorale Antikörper bedingte Allergie vom Soforttyp, humorale Allergie, "immediate type hypersensitivity"), ferner die verzögerte Reaktion auf einen "aktiven Faktor" (spezifisches Antigen?) aus lymphatischem Gewebe Sarkoidosekranker (Kveim-Test).

Als Prototyp der Immunreaktion vom Spättyp gilt die Hautreaktion auf Tuberkulin. Sie ist an Sarkoidose erkrankten Patienten meist abgeschwächt oder fehlt ganz. Als erster beschrieb dies Schaumann (1917), was in der Folgezeit aber immer wieder bestätigt worden ist (J. Jadassohn, H. Martenstein, Kalkoff, Wurm).

Der humorale Immunmechanismus weist im Gegensatz dazu keine Störung auf. Dies konnten Untersuchungen mit den verschiedensten Antigenen (Typhus- oder Pertussis-Vaccine, Tetanustoxin, Mumpsantigen u.a.) beweisen (Greenwood et alii, Quinn et alii, Sones et alii). Eher ist eine über die Norm gesteigerte Antikörperbildung möglich. In Einklang damit steht auch die Erhöhung der Serumproteine, vor allem der gamma-Globuline.

1941 ist von Kveim eine Reaktion angegeben worden, die in der langsamen Entwicklung (3 - 6 Wochen) eines epitheloidzelligen Granuloms nach intracutaner Injektion einer homogenisierten Suspension aus Lymphknoten- oder Milzgewebe von Sarkoidosekranken besteht.

Dieser Kveim-Test hat eine hohe Aussagekraft (nach Bethlem et alii Positivität bei mehr als 80 %) und stellt heute ein wesentliches diagnostisches Kriterium für die Sarkoidose dar. Er ist als positiv zu bewerten, wenn der histologische Nachweis von epitheloidzelligen Granulomen vorliegt. Allerdings ist die breitere Anwendung in der Routinediagnostik durch 1.) die schwierige Gewinnung des "Antigens", 2.) die Notwendigkeit langdauernder Beobachtung, sowie 3.) die spätere Excision der Injektionsstelle beschränkt.

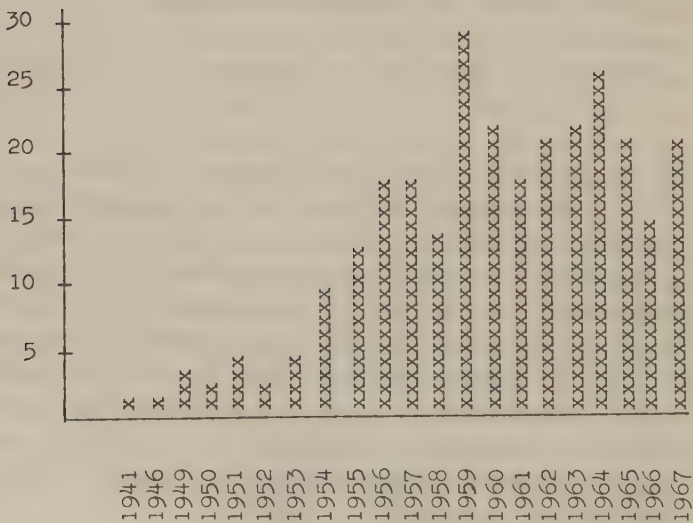
Der Vollständigkeit halber muß noch Folgendes erwähnt werden: In neuester Zeit sind bezüglich der Spezifität des Kveim-Testes Zweifel aufgekommen. Diese ergaben sich dadurch, daß bei der Crohn'schen Krankheit (= Ileitis terminalis) zu einem hohen Prozentsatz der Kveim-Test positiv war. Mitchell et alii fanden bei 84 Patienten eine Positivität von 46 %, Karlsh et alii bei 20 Patienten von 65 %. Diese Untersuchungen stehen in krassem Gegensatz zu denen von Siltzbach und Mitarbeitern, die bei 23 Patienten mit Crohn'scher Krankheit negative Ergebnisse erzielten. Im Wissen um diese sich widersprechenden Aussagen fordert Siltzbach eine eingehende Überprüfung hinsichtlich der Spezifität der verschiedenen in Gebrauch befindlichen Kveim-Test Suspensionen. Mitchell et alii allerdings folgern aus ihren Beobachtungen, daß zwischen Sarkoidose und Crohn Syndrom eine gekreuzte Immunreaktion besteht, die die Frage nach einem möglicherweise gemeinsamen oder nahe verwandten Agens beider Krankheiten aufwirft.

A. Angaben über das verwendete Krankengut und über die Arbeitsmethoden, nach der die Auswertung erfolgte

In der Zeit von Januar 1941 bis Dezember 1967, einem Zeitraum von 26 Jahren also, konnten im Zentralkrankenhaus Gauting der Landesversicherungsanstalt Oberbayern, sowie in der Beobachtungsstelle Mengerschwaige der Landesversicherungsanstalt Oberbayern insgesamt 271 Patienten wegen Sarkoidose behandelt, bzw. registriert werden.

Schaubild 1: Beobachtungszeitraum

Zahl der
Patienten



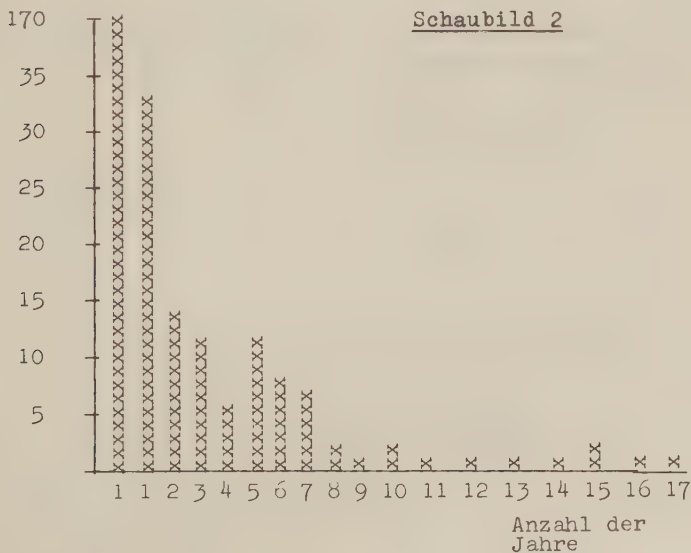
Diese geringe Zahl an Patienten, trotz der langen Beobachtungszeit, hat ihre Ursache allein in organisatorischen Gründen (epidemiologische Schlüsse sind daraus nicht zu ziehen), handelt es sich hier doch nicht um eine zentrale Erfassungsstelle für Sarkoidose, was man z.B. auf Grund des zahlenmäßig ohne Beispiel dastehenden Patientenmaterials von den Kuranstalten Höchenschwand fast geneigt wäre zu sagen.

Es handelt sich ferner bei den hier dargestellten Fällen um ein verhältnismäßig frühes Material, gemessen an dem Lauf, den die Sarkoidoserecherche nahm, so daß die Sicherung der Diagnosen nicht immer histologisch erfolgte. Wir weisen jedoch darauf hin, daß das späterhin beobachtete Krankengut durchweg histologisch gesichert werden konnte.

Die Zeitspanne selbst, während der es uns möglich war, den Verlauf der Sarkoidose zu verfolgen, lag bei 170 Kranken unter einem Jahr, bei einem einzigen bei 17 Jahren. Nachfolgendes Schaubild möge diese Beobachtungsdauer auch bei den übrigen Patienten demonstrieren.

Zahl der
Patienten

Schaubild 2



Anhand eines Erhebungsbogens mit den wichtigsten der die Sarkoidose betreffenden Punkten und Fragestellungen wurde schließlich jede der vorliegenden 271 Krankengeschichten neu erfaßt und einzeln auf das ihr Besondere und Interessierende hin ausgewertet. Dadurch war es, was die Ausarbeitung dieser Abhandlung betraf, möglich, recht einheitlich jeden einzelnen Fall anzugehen. Auf der anderen Seite konnte so ein doch überzeugender Kurbericht jedes Sarkoidose-Kranken gegeben werden, was seine statistische Erfassung wesentlich erleichterte.

Allerdings ergab sich dabei die Schwierigkeit, daß manche Krankengeschichte nicht diese Vollständigkeit aufwies, wie sie im Hinblick auf die für das Thema dieser Arbeit gezielten Fragestellung wünschenswert gewesen wäre. So fehlte zum Beispiel sehr häufig die über den Kalziumstoffwechsel bei Sarkoidose Aufschluß gebende entsprechende Laboruntersuchung der Kalziumbestimmung, oder hätte auf die Erfragung von Gelenk- oder rheumatischen Beschwerden bei den Patienten größere Betonung gelegt werden können.

Auf die Abbildung der zwei Seiten des Erhebungsbogens soll hier nicht verzichtet werden.

Erhebungsbogen zum Morbus Boeck (Sarcoidose)

I Name:	Vorname:	geb.:	Alter:	per. Lykn
Krankenhaus:		Kblatt-Nr.:		Lunge
Beruf (überw.):	Staubanamnese: ja nein kA			Milz
Anschrift:				Leber

Erstfeststellung	letz. Befund vom:	Haut
Beob.-Zeitraum:		Muskulat

II Anamnese:

Gesamteindruck:	Augen
Gelenkbeschwerden: ja nein kA wann:	Knochen
flüchtig: ja nein kA rheum. Beschwerden: ja nein kA wo:	Gelenke
Erythema nodosum: ja nein kA wann:	ZNS
Lymphknotenschwellung: ja nein kA wo:	Diabet.
Gelbsucht: ja nein kA wann:	insib. Herz
Tonsillektomie: ja nein kA wann:	Parotis
ZNS ?	Schlei
sonstige Angaben:	Bron
	andere
	Nieren

II Klinik:

Allgemeinbeschwerden: ja nein welche:	
Lokalisation:	Hepatomegalie: ja nein kA
Ausdehnung:	Splenomegalie: ja nein kA
welche klinischen Zeichen:	
Rö-Lunge: I II III	
Tuberkulin: negat. bis	pos. bei Ausmaß
Fieber:	

V Labor:

	path. Leberwerte: ja nein Angabe welche
Blutbild:	Besonderheit: ja nein was:
Calcium: ja nein wie hoch:	Alkalische Phosphatase:
BSG:	Bilirubin:
WaR u. Nebenreakt.: pos. negat. kA	
Elektrophorese: Abweichung angeben	
Harnstoff-N:	

Diagnose: (ausführlicher Klartext)

Angaben zur Therapie (vorgeschlagene, durchgeführte):

Corticosteroide: wie lange ja nein Menge

andere Medikation:

HV von bis ja nein

Angaben zum Verlauf:

gebessert: ja nein

chronisch: ja nein

akut: ja nein

verschlechtert: ja nein

Besonderheiten:

TBK: möglich? zusätzlich

Übergangsform:

Wechsel d. Tuberkulinempfindlichkeit:

wann Auftreten d. verschiedenen Manifestationen:

Auswertung:

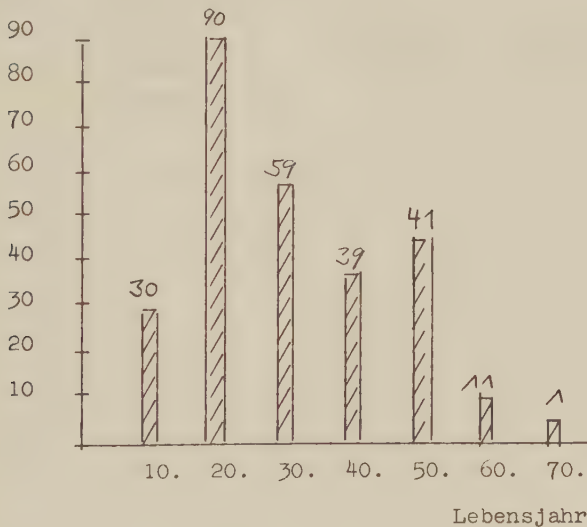
B. 1. Ergebnisse der Auswertung

a) Altersverteilung

Wie das Schaubild 3 darstellt, kann die Sarkoidose in jedem Lebensalter auftreten. Jedoch zeigt sich, daß die 20- bis 30-jährigen am häufigsten von der Erkrankung betroffen sind und dies mit einer recht eindrucksvollen Signifikanz. Nach einem Abfall der Krankheitsquote weisen die 40- bis 50-jährigen, zusammen mit den 10-jährigen, dann wieder einen ungefähr gleich häufigen Befall auf. Erst dann fällt die Zahl der Patienten steil ab.

Schaubild 3: Altersverteilung

Zahl der
Patienten



Eine altersabhängige Geschlechtsdisposition läßt sich nicht feststellen. Tabelle 1 zeigt, daß das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn von Mann und Frau im 3. Lebensjahrzehnt liegt. In unserem Krankmaterial war der jüngste Patient 11 Jahre, die jüngste Patientin 13 Jahre, der älteste Patient 64, die älteste Patientin 70 Jahre alt.

Tabelle 1: Altersverteilung in Abhängigkeit der Geschlechter

Durchschnittsalter der Frauen:	37,1 Jahre
Durchschnittsalter der Männer:	30,6 Jahre

Der jüngste Patient:	11 Jahre
Die jüngste Patientin:	13 Jahre

Der älteste Patient:	64 Jahre
Die älteste Patientin:	70 Jahre

b) Geschlechtsverteilung

Von den 271 Patienten sind 170 weiblichen und 101 männlichen Geschlechts. Dies ergibt ein 1,7mal häufigeres Vorkommen bei Frauen. Größere Statistiken jedoch weisen bei der chronischen Verlaufsform der Sarkoidose entgegen früheren Auffassungen keine signifikante Geschlechtsdisposition nach. Allerdings gilt das für das Löfgren-Syndrom, also der akuten Verlaufsform, bei der meistens Frauen betroffen sind, nicht. Die vorliegende Untersuchung, bei der es sich in überwiegendem Maße um chronische Fälle handelt - wir konnten nicht einen einzigen sicheren Fall der akuten Verlaufsform finden - erlaubt daher keine Anlehnung an die statistisch sich behauptende Gesetzmäßigkeit.

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung

Frauen: 170

Männer: 101

Frauen : Männer = 1,7 : 1,0

c) Organmanifestation

(ausgenommen Knochen und Gelenke)

Wir haben bei vorliegenden 271 Patienten in 203 Fällen (= 74,9 %) eine rein thorakale Beteiligung gefunden, in 65 Fällen (= 24,4 %) ergab sich eine Kombination mit extrathorakaler Organmanifestation. Abgesehen von den hilären und mediastinalen Lymphknoten, die ja praktisch immer von der Erkrankung betroffen sind, war die Lunge bei 172 Patienten (= 64,1 %) am häufigsten mit erkrankt. Davon zeigten 31 (= 11,2 %) eine beginnende bis ausgeprägte Fibrose mit entsprechender klinischer Symptomatik. Erwähnenswert sind 3 Fälle, bei denen sich kein Nachweis für das Vorliegen einer thorakalen Manifestation ergab. Es handelte sich hierbei jeweils um den isolierten Befall von Auge, Muskel und Leber.

Tabelle 3: Organmanifestation

	Zahl	%
thorakal	203	74,9
extrathorakal		
+ thorakal	65	24,4
nur extrathorakal		
(Leber, Muskulatur,		
Auge)	3	0,7
	271	100,0 %
	===	=====

Die Aufmerksamkeit sei nun der weiteren Organbeteiligung gewidmet. Dabei zeigten sich die peripheren Lymphknoten - wenn man die Reihenfolge der Häufigkeit nach aufstellt - bei den 68 Patienten mit extrathorakaler Manifestation zu 43,4 % befallen. Das nächste Organ, das relativ häufig eine Mitbeteiligung aufweist, sind die Augen. In Form einer Uveitis, Iritis oder Conjunctivitis lag der Prozentsatz bei 17,1 . Die Leber ist nur selten vergrößert, obwohl wir bei 10 Patienten (= 13,1 %), die wir einer Leberblindpunktion unterzogen, Epitheloidzellgranulome, wie sie für die Diagnose eines Morbus Boeck in Vorschlag gebracht werden muß, nachweisen konnten.

In der Literatur wird die Leberbeteiligung als sehr häufig angegeben und folgt in der Häufigkeit des Organbefalls gleich nach Lungen- und Lymphknotenmanifestation. Liehr spricht von einer Beteiligung von 90 %, betont aber, daß ein so hoher Prozentsatz nur bei gezielter Leberpunktion zu erwarten sei. Wurm et alii wiesen in 60 % ihrer 2500 Sarkoidosefälle histologisch typische epitheloidzellige Granulome nach; Scadding fand sie in 66 % von 275 Fällen. Branson und Park untersuchten autoptisch 117 Fälle und fanden zu 66,5 % eine Mitbeteiligung der Leber. Egon Mayer weist in seiner Dissertation aus dem Zentralkrankenhaus Gauting darauf hin, daß bei etwa 50 - 60 % aller Sarkoidosekranker die Diagnose durch Leberbiopsie gesichert werden kann. Fast einstimmig ist die Ansicht der Autoren, daß bei Leberbeteiligung die Leber selbst nur selten vergrößert ist und ebenso selten eine funktionelle Leistungsminderung dieses Organs vorhanden ist.

Das Vorkommen eines Erythema nodosum ergab sich mit 7,9 %. Etwas seltener beobachteten wir Hautveränderungen (6,5 %). Bei je drei Patienten fanden wir eine Beteiligung von Parotis und feingewebliche epitheloid-zellige Granulome in der Muskulatur.

In einem der Fälle mußte man den Befall von Herzmuskulatur annehmen, in einem weiteren war das Nervensystem miterkrankt, und zwar handelte es sich hierbei um Erscheinungen, die über das Heerfordt-Syndrom hinausgingen mit Recurrens- und Glossopharyngeuslähmung sowie den Symptomen einer basalen Meningoencephalitis. Den histologischen Nachweis vom Befall der Nasenschleimhaut erbrachten wir nur bei einem Patienten.

Nachfolgend sei zwecks besserer Übersichtlichkeit nochmals tabellarisch die Unterschiedlichkeit in der Organbeteiligung festgehalten.

Tabelle 4: Anzahl der extrathorakal befallenen
Organe

mit Ausnahme der Knochen und Gelenke
(bei 68 von 271 Patienten)

periphere Lymphknoten	33
Auge	13
Leber	10
Erythema nodosum	6
Haut	5
Conjunctiven	4
Parotis	3
Muskulatur	3
Herz	1
ZNS	1
Nasenschleimhaut	1
	80
	====

d) Art und Häufigkeit subjektiver Störungen
bei 271 Patienten

Erfahrungsgemäß hat sich dem Kliniker gezeigt, daß gerade die auffällige Diskrepanz zwischen der Geringfügigkeit subjektiver Störungen und dem Schweregrad vor allem des röntgenologischen Befundes als - man möchte fast geneigt sein zu sagen - Spezifikation der Sarkoidose zu betrachten ist.

95 Patienten, das sind 35 %, klagten über keinerlei Beschwerden; ihre Krankheitsfeststellung erfolgte zufällig, im Rahmen einer Durchuntersuchung, einer Röntgenreihenuntersuchung oder dergleichen.

42 Patienten gaben mehr oder weniger starke Atemnot bei Belastung an, die aber nur zum Teil dazu geführt hatten, den Arzt aufzusuchen. 28 klagten über Husten mit Auswurf, bei je 25 wurde Müdigkeit, bzw. Schlappheit, sowie Gewichtsabnahme und Inappetenz angegeben. Ziehende Schmerzen hinter dem Brustbein fanden sich bei 22 aller Patienten. Bei den übrigen standen Krankheitserscheinungen wie Kopfschmerzen, intermittierendes Fieber, Nachtschweiße und Schlafstörungen im Vordergrund. Auf zusätzliche Gelenkbeschwerden wird in einem gesonderten Abschnitt eingegangen.

Tabelle 5: Art und Häufigkeit subjektiver Störungen
bei 271 Patienten

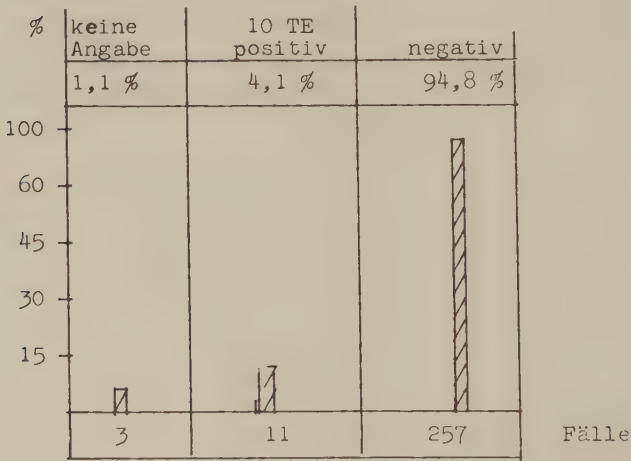
ohne Symptome	95
Atemnot bei Belastung	42
Husten mit Auswurf	28
Gewichtsabnahme und Inappetenz	25
Müdigkeit und Schlappeheit	25
ziehende Schmerzen hinter dem Brustbein	22
trockener Reizhusten	18
Kopfschmerzen	6
intermittierendes Fieber	5
Nachtschweiße	4
Schlafstörungen	1

e) Tuberkulinempfindlichkeit

K.H. Schulz und K. Wurm wiesen u.a. mehrfach darauf hin, daß es bezüglich des Tuberkulinverhaltens Sarkoidosekranker keine generelle Tuberkulinanergie gibt. Eine verminderte oder fehlende Tuberkulinempfindlichkeit sei zwar ein markantes Merkmal betrachtet am Kollektiv, im Einzelfall jedoch könne eine normale oder sogar erhöhte Reaktionsfähigkeit gegenüber Tuberkulin die Diagnose einer Sarkoidose nicht ausschließen.

Schaubild 4 zeigt die Ergebnisse, die bei unseren 271 Patienten durchgeführt wurden. In jedem der Fälle, mit Ausnahme von 3, bei denen entsprechende Angaben fehlen, wurden 10 Einheiten gereinigten Tuberkulins Hoechst intracutan injiziert. Dabei ergab sich in 94,8 % eine negative Tuberkulinprobe. Nur bei 4,1 % verlief die Reaktion positiv.

Schaubild 4: Tuberkulinempfindlichkeit



f) TBC-Exposition

Ohne Festlegung auf irgendwelche aetiologische Standpunkte, allein in Anbetracht der Tatsache, daß im deutschsprachigen Raum die Sarkoidose oft als besondere Form der Tuberkulose bewertet wurde, gingen wir bei unseren 271 Patienten der Frage nach eventueller tuberkulöser Exposition nach. Im Gegensatz jedoch zu Wurm, Reindell und Doll u.a., die eine erhöhte Tuberkuloseexposition bei Sarkoidose als erwiesen ansehen, fanden wir nur bei 11 % diese Voraussetzung erfüllt. Diese 11 % entsprachen 29 Patienten, wobei bei 20 von ihnen die Tuberkulose familiär auftrat. Schlußfolgerungen aus diesem Ergebnis lassen sich somit hier nicht ziehen.

Tabelle 6: Tuberkuloseexposition von 271 Sarkoidosefällen

Art der Exposition	Zahl der Patienten
familiäres Vorkommen	20
andersweitiger Kontakt (Beruf, Bekanntenkreis)	4
keine genauen Angaben	5
Summe	29 ====

2. a) Diagnose

Da das Krankheitsbild der Sarkoidose bis heute einer letztgültigen Definition entbehrt und man sich vorläufig nur auf eine Deskription ihres Erscheinungsbildes beziehen kann, so hat man doch durch letzteres einige wertvolle Kriterien zur Hand, die zur Diagnosestellung beitragen: histologisches Substrat in Gestalt des Epitheloidzellgranuloms, Stadienablauf im Röntgenbild, mehrfacher bzw. generalisierter Organbefall, sowie Laboruntersuchungen einschließlich des immunbiologischen Verhaltens. Entscheidend ist nur, sich nicht auf die einzelnen Kriterien zu verlassen, etwa des Thoraxbefundes, denn nach Uehlinger kann z.B. "jede Lungenerkrankung mit Vernarbung" das Bild der Sarkoidose imitieren. Vielmehr gilt es, die Diagnose der Sarkoidose nur aus der Synoptik der Gesamtbefunde zu erheben.

b) Histologie

An Wichtigkeit für die Sicherung der Diagnose steht wohl zweifelsohne der histologische Befund, auch wenn damit die Diagnose nur ihren richtungweisenden Vorschlag erhält, und der Kliniker erst das Gesamturteil treffen wird.

Von unseren 271 Fällen konnten wir in 80 der Fälle die klinische Diagnose bioptisch sichern. Durch die Mediastinoskopie gelang es uns bei 48,1 % der Kranken, durch die Bronchoskopie bei 20,2 % histologisch typische Sarkoidgranulome nachzuweisen. Dabei erwies sich die Treffsicherheit der Methode, als die histologisch positive Ausbeute, bei der Mediastinaskopie als fast 100%ig, dagegen zeigten neben den 21 broncho-

skopisch positiven Patienten 24 keine typischen Epitheloidzellgranulome der Bronchialschleimhaut. Die Lymphknotenbiopsie erbrachte, zählt man sie mit den Ergebnissen der Scalenusbiopsie zusammen, zu 15,4 % einen positiven Befund, die Leberbiopsie zu 9,6 %.

Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der restlich durchgeführten Methoden an den verschiedenen Organen.

Tabelle 7: Sicherung der klinischen Diagnose
bei 80 Patienten mit Sarkoidose

Methode	Zahl.	pos.
Mediastinoskopie	51	50
Bronchoskopie	45	21
Lymphknotenbiopsie	12	12
Leberblindpunktion	12	10
Scalenusbiopsie	8	4
offene Lungenbiopsie	2	2
transthorakale Lungenbiopsie	1	*
Weichteilbiopsie	3	3
PE Nasenschleimhaut	1	1
PE Haut (Narbengewebe)	1	1

* pathologisch nicht auswertbar

Wir möchten darauf hinweisen, daß die Methodik der durchgeführten Biopsien nicht nach einem bestimmten Auswahlprinzip erfolgte, sondern daß die angegebene Verteilung recht zufällig ist.

c) Röntgen-Befund

Bei den 191 Patienten, die sich keiner Organbiopsie unterziehen lassen wollten, bzw. aus technischen Gründen eine solche unterlassen wurde, trugen wir die Diagnose aus rein klinischen und röntgenologischen Befunden zusammen. Wo somit nicht die histologische Sicherung an erster Stelle stehen konnte, mußte es das Röntgenbild tun. Von den 268 hierin positiven Bildern, die sich zusammen mit entsprechenden Laboruntersuchungen und Verlauf zur Diagnose einer Sarkoidose ergänzten, zeigten 31 Patienten (= 11,2 %) eine Fibrose, die bereits zu merklicher Einschränkung der Vitalkapazität geführt hatte. 141 Kranke ließen sich in die von Wurm angegebene Stadieneinteilung des Stadiums II einreihen. Zusammengefaßt ergibt dies eine Lungenbeteiligung von 64,1 % (= 172 Kranke).

96 Patienten schließlich zeigten das "Anfangsstadium" der Boeckschen Erkrankung mit doppelseitiger Hilus-lymphknotenvergrößerung.

Tabelle 8: Aufgliederung der 268 röntgen-positiven Fälle (nach Stadieneinteilung)

thorakaler Befund	Anzahl
vergrößerte mediastinale LK (Stadium I)	96
Lungenveränderungen im Sinne Stadium II	141
Fibrose (Stadium III)	31

d) Extrathorakale Manifestation

Nach Carstensen gilt, daß bei dreifacher Organbeteiligung der Sarkoidose die klinische Diagnose als gesichert anzusehen ist.

Wurm, Reindell und Doll äußerten ferner, daß der Befall eines Organs meist nicht gleich zu funktionellem Ausfall führe, so daß sein Nachweis von den nur begrenzt verfügbaren Untersuchungsmethoden abhängt. Das ist auch der Grund dafür, weshalb bei der Sarkoidosefeststellung leicht zugängliche Organe wie Haut, Auge, Lymphknoten und Lunge im Vordergrund stehen. Wurm betont hierbei ausdrücklich, daß bioptische Serienuntersuchungen zur Annahme berechtigen, auf den gleichzeitigen Befall weiterer Organe zu schließen.

Die bereits aufgeführte Tabelle 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung verschiedener Organe, wie sie bei unseren Patienten vorzufinden war. Ihre Diagnosestellung erfolgte hier größtenteils durch Zusammentragen der entsprechenden klinischen Größen, zum kleineren Teil ließ sich, wie ausführlich dargestellt, eine histologische Bestätigung erbringen.

e) Laboruntersuchungen

An vierter Stelle in der Wertigkeit der Diagnosesicherung stehen die Laborbefunde. Die wichtigsten seien in Tabelle 9 dargestellt.

Eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, die sich eindeutig auf den Morbus Boeck beziehen ließ, fand sich nur in 55 der 271 Fälle. Im Differentialblutbild beobachteten wir bei 65 Patienten eine ausgesprochene Eosinophilie bis maximal 26 %, fast genau so häufig (63mal) eine Monocytose bis zu 14 rel. %.

Das Serumeiweißbild zeigte bei 90 Patienten eine deutliche Hypergammaglobulinämie. Eine Leukopenie sahen wir bei 30, eine Leukocytose bei 12 der Fälle. Als uncharakteristisch fand sich die sonst zum Krankheitsbild beschriebene Lymphocytose. Eine Bilirubin- und Transaminasenerhöhung bestanden in 6 bzw. 9 der Fälle. Alle übrigen Befunde waren im Normbereich.

Was die Immunologie in Bezug auf die Tuberkulinempfindlichkeit ergab, wurde ausführlich im Schaubild 4 wiedergegeben. Den Kveim-Test haben wir nicht durchgeführt, ebenso mußte auf die Ergebnisse der Rheuma-Serologie verzichtet werden.

Tabelle 9: Laboruntersuchungen

Labor	Anzahl
BKS erhöht (über 20 mm in 1.Std.	55
Eosinophilie max. 26 % (normal 4 %)	65
Monocytose max. 14 rel. % (normal 2-8 rel. %)	63
Hypergammaglobulinämie über 20 rel. % (normal 16-19 rel. %)	90
Leukopenie unter 4000 mm ³ (normal 4000-9000 mm ³)	30
Leukocytose über 9000 mm ³	12
Lymphocytose über 40 rel. % (normal 25-40 rel. %)	21
Hyperbilirubinämie über 1.0 mg %	6
Transaminasenerhöhung über 12 mU	9

C. I. Gelenkaffektion

1. Allgemeine Diskussion

Die Sarkoidose ist, wie es allgemein im Schrifttum und in der Diskussion um sie richtig dargestellt wird, eine Allgemeinerkrankung, bei der, wie wir anfangs bereits betonten, jedes Organ betroffen sein kann. Um so erstaunlicher ist es, daß bezüglich der Knochen- bzw. Gelenkbeteiligung häufig zwei Extreme zu finden sind, bei denen einmal eine diagnostische Überbetonung vor allem des als Ostitis cystoides multiplex Jüngling bekannten Bildes erfolgt, andererseits aber entsprechende Angaben, z.B. als Ergebnis mangelnder gezielter Fragestellung, völlig fehlen. Der Grund hierfür liegt generell dort, wo über den Befall eines bestimmten Organs bzw. Organsystems berichtet wird und hängt, wenn nicht leichtere oder schwierigere Untersuchbarkeit des betreffenden Organs vorliegt, mit dem disziplingebundenen Denken in der Medizin zusammen.

Dasselbe Problem ergab sich auch bei der Durchsicht unseres aus 271 Patienten bestehenden Krankengutes, wobei zum größten Teil keine Angaben über Gelenkaffektionen bzw. keine gezielten röntgendiagnostischen Untersuchungen erfolgt waren, so daß wir nur bei 27 Patienten entsprechende Angaben verwerten konnten. Unter Verwendung aller anamnestischer Befunde ließ sich also nur in 27 der Fälle, das sind 9,9 %, eine Gelenk- bzw. Knochenbeteiligung nachweisen. Unter diesen fanden sich 6 mit röntgenmorphologisch nachweisbarem Knochenbefall, wobei 3 von Gelenkbeschwerden ganz frei waren. Der geschlossenen Zusammenstellung halber werden diese 6 Fälle in einem gesonderten Abschnitt besprochen.

Sieht man die ältere Literatur durch, so wird über Gelenkbeteiligung gar nichts ausgesagt, oder aber als selten bezeichnet (Ricker et al., Longcope et al., W.E. Jaques). Der erste Bericht von Polyarthrititis bei

histologisch gesicherter Sarkoidose stammt von Burman und Mayer (1936). Aber auch Besnier und Tenneson beschrieben bereits in diesem Zusammenhang Arthralgien.

Aus einer Literaturzusammenstellung von Mayock geht hervor, daß bei einem Gesamtmaterial von 1254 Patienten 14 % eine Beteiligung des Knochens, 5,7 % eine Beteiligung der Gelenke aufwiesen. Kaplan fand bei 9 von 23 Fällen (39 %) einen relativ hohen Prozentsatz an Gelenkerkrankung, James sogar in 64 % von 62 histologisch gesicherten Fällen. Patterson et al. sahen bei 12 von 100 Patienten mit "rheumatischen" Gelenkbeschwerden als Ursache eine Affektion des Knochens.

Fehldiagnosen, die darauf beruhen, daß Arthropathien nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der Sarkoidose gebracht wurden, kommen vor. So beschreibt Moreau zwei eigene Fälle, bei denen zu Beginn des Krankheitsbildes eine Polyarthritits bestand, die für ein akutes rheumatisches Fieber gehalten wurde. Erst die Kombination von generalisierter Adenopathie, Erythema nodosum und Lungenaffektion führten zur richtigen Diagnose. Wurm et al. fanden in diesem Zusammenhang bei 33 von 1915 Patienten (1,7 %) eine irrtümlich gestellte Primärdiagnose, die unter dem Begriff "Rheuma" lief, als aufschlußreich. Daß es umgekehrt Fälle von Sarkoidose gibt, die mit Arthropathien anderer Genese gekoppelt sind, beweist die Erfahrung, und wir können selbst aus den von uns zusammengestellten Fällen Beispiele hierfür geben. - Davis und Crotty veröffentlichten einen Fall gemeinsamen Vorkommens einer rheumatischen Polyarthritits mit Sarkoidose, ebenfalls Scadding. E. Zweifel sah gleichzeitig eine primär-chronische Polyarthritits.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Literaturangaben bezüglich Knochen- und Gelenkbeteiligung bei Sarkoidose erheblich schwanken, und zwar in einer Häufigkeit von 0 - 64 %.

2. Eigene Auswertung

a) Geschlechtsverteilung

Von den 271 Patienten mit Sarkoidose fanden wir bei 27 eine Gelenk- bzw. Knochenbeteiligung. 18 hiervon entfielen auf das weibliche Geschlecht, 9 auf das männliche. Somit ergibt sich ein geschlechtsabhängiges Verhältnis von 2 : 1 .

Tabelle 10: Knochen- und Gelenkbeteiligung
bei 27 Patienten, geschlechtsabhängig

Frauen : 18

Männer : 9

Frauen : Männer = 2 : 1

Das häufigere Vorkommen von Skelettbeteiligung bei der Frau dürfte nicht organbedingt sein, sondern steht generell in Zusammenhang mit dem häufigeren Vorkommen von Sarkoidose bei Frauen, wie es sich aus unserem Krankengut ergab. H. Behrend stellt allerdings keine Geschlechtsdisposition fest, mit Ausnahme der akuten Verlaufsform, dem sog. Löfgren-Syndrom, bei der vorwiegend das weibliche Geschlecht betroffen ist. Cowdell's Zusammenstellung zeigte ebenfalls zwischen beiden Geschlechtern eine in etwa gleiche Verteilung. Mayock indes fand in 63 % eine Bevorzugung der Frauen gegenüber 37 % bei den Männern.

b) Altersverteilung

Betrachtet man bei den 27 Fällen die Altersabhängigkeit, so ergeben sich auch hier in etwa dieselben Schwankungen, wie wir sie für die Sarkoidose im allgemeinen bereits fanden. Der jüngste Patient mit Gelenkbeteiligung war 26 Jahre, die jüngste Patientin 25 Jahre, der älteste Patient 42 Jahre und die älteste Patientin 68 Jahre alt. Das ergibt einen Durchschnittswert bei der Frau von 46,4 Jahren, beim Mann von 35,1 Jahren.

Tabelle 11: Knochen- und Gelenkbeteiligung
bei 27 Patienten, altersabhängig

Durchschnittsalter der Frauen : 46,4 Jahre

Durchschnittsalter der Männer : 35,1 Jahre

Der jüngste Patient : 26 Jahre

Die jüngste Patientin : 25 Jahre

Der älteste Patient : 42 Jahre

Die älteste Patientin : 68 Jahre

Castellanos et al. sahen eine Sarkoid-Arthritis bei einem Kind mit 3 Jahren, E. Zweifel mit 4 Jahren. Aber ebenso wurde sie bei älteren Menschen beobachtet, wie Holt et al. etwa von einem 59-jährigen Patienten berichten.

c) Histologie

Neben dem klinischen Gesamtbild, einschließlich röntgenologische und laborchemische Befunde, ließen sich 16 der 27 Fälle mit Gelenk- oder Knochenbeteiligung histologisch bestätigen. Allerdings muß hier betont werden, daß eine Biopsie aus der Gelenkkapsel bei keinem der Patienten vorgenommen wurde. Hierzu wird man sich, selbst im Interesse differentialdiagnostischer Erwägungen, z.B. als Abgrenzung gegenüber Arthritiden und Arthrosen anderer Ätiologie, auch nur schwer entschließen. Scadding bestätigt, daß wir über die Pathologie der Gelenke kaum Erfahrung haben.

In 16 der Fälle erfolgte histologische Sicherung, wobei bioptisch zum Teil bei ein und demselben Patienten an mehreren Organen gleichzeitig Gewebematerial entnommen wurde. Die Art, welche Methode dabei angewandt wurde, geht aus nachfolgender Tabelle hervor.

Tabelle 12: Histologische Sicherung der Diagnose
bei 27 Fällen von Gelenk- einschließ-
lich Knochenbeteiligung

histologisch gesichert : 16
histologisch nicht " : 11

Biopsie erfolgt durch:

Mediastinoskopie	7
Bronchoskopie	5
Scalenusbiopsie	3
Muskelbiopsie (re. Oberarm)	1
Leberbiopsie	3
Lymphknotenexstirpation	3
Haut	1

d) Zeitliche Einbeziehung der Arthritiden
zu anderen Manifestationen der Sarkoidose

Bei der Durchsicht bezüglich einer Zuordnung der 27 Fälle untereinander traten bei 16 Patienten Gelenkbeschwerden ein, die dem Gesamtbild der Sarkoidose vorausgingen, und zwar bei 6 von ihnen um ca. 1 Jahr, bei 6 weiteren um etliche Tage, wobei eine nur ungenaue Angabe gemacht werden konnte. Bei 1 Fall waren es 14 Tage, bei 2 ca. 1 Monat und schließlich bei einem anderen Patienten sogar 3 Jahre. Erwähnenswert hierzu ist Kaplan, der bei 74 von 83 Patienten, also in 90 %, Arthritiden als Erstsymptom fand, darunter bis zu 8 Jahren der Sarkoidose vorausgehend.

Bei 3 der Fälle ließen sich die Arthralgien auf Grund ihrer uncharakteristischen Erscheinungsformen, und möglicherweise auch anderer Ätiologie zugehörig, nicht mit Sicherheit dem Krankheitsbild der Sarkoidose zuordnen. Zum Auftreten von Arthritiden im Verlaufe des Morbus Boeck kam es in 5 der Fälle. Herauszustellen sind indes 3 Patienten mit nachweisbarem Knochenbefall, die über keinerlei Gelenkbeschwerden klagten. Wir haben es also hier mit Beispielen zu tun, wo Arthritiden nicht an Knochenveränderungen gebunden sind. Scadding setzt dagegen, daß bei positivem Knochen-Boeck die entsprechenden Gelenke meistens auch eine Beteiligung aufweisen. Kaplan dagegen sieht eine Koinzidenz beider als nicht notwendig gegeben.

Tabelle 13: Aufteilung von 27 Gelenkveränderungen
bei 271 Fällen von Morbus Boeck

initiale symptomatische Arthritiden (= Rheumatoide)	16
nicht sicher zum Krankheitsbild des Morbus Boeck gehörig	3
Arthritiden im Verlaufe eines Boeck	5
bei positivem Knochenbefund	
<u>keine</u> Arthritiden	3

Tabelle 14: Von 16 initialen symptomatischen
Arthritiden gingen dem Morbus Boeck
voraus:

6	ca. 1 Jahr
6	Tage (ungenau Angabe)
1	14 Tage
2	rd. 1 Monat
1	3 Jahre

e) Charakter der Gelenkerscheinungen

Bei den meisten der 24 Patienten, die über Gelenkbeschwerden klagten, bestand eine Polyarthrititis vom wandernden Typ (= migratorische Polyarthrititis), die der Häufigkeit nach abwechselnd die kleinen Gelenke der Hände, Füße, dann Knie, Ellbogen, Schulter, Fuß- und Handgelenk, sowie die Knöchel befiel.

Seltener fanden wir Gelenkbeschwerden, die auf nur ein einziges Gelenk lokalisiert waren, wie Hüfte und Knie.

Tabelle 15: Charakter der Gelenkerscheinungen

<u>migratorische Polyarthrititis</u>		<u>monartikulär</u>	
kleine Gelenke			
der Hände und Füße	7 mal	Hüfte	2 mal
Knie	5 mal	Knie	1 mal
Ellbogen	5 mal		
Schulter	4 mal		
Fußgelenk	3 mal		
Handgelenk	2 mal		
Knöchel	1 mal		

Vergleichen wir hierzu Angaben über die Lokalisation der Arthralgien, so zitieren wir H. Behrend, der Fuß- (zu 92 %), Knie- (72 %), Handgelenke (51 %), sowie Ellbogen (42 %) am häufigsten betroffen fand, nicht selten auch die kleinen Fingergelenke (24 %). Die Beschränkung auf nur ein einziges Gelenk wird von Kaplan als selten bezeichnet.

Von Kaplan wurden die einzelnen Erscheinungsformen von Gelenkbeteiligung bei Sarkoidose durch die Aufstellung von 3 Typen zusammengefaßt:

1. wandernde Polyarthrititis mit Fieber, Erythema nodosum und Hilusschwellung,
2. anfallsweise wandernde Polyarthrititis als Frühzeichen,
3. persistierende polyartikuläre oder monartikuläre Arthritis.

Scadding geht in seiner Einteilung einfacher vor, indem er nur die fieberhafte Arthritis als häufigste Form der Gelenkbeteiligung nennt und diese dann unterteilt in a) ein Frühstadium der Hilussarkoidose als Begleiterscheinung der Erythema nodosum und b) in einen Typus ohne Erythema nodosum, wie es vor allem beim männlichen Geschlecht vorkommt.

In unserem, aus 24 Patienten bestehenden Krankengut mit symptomatischer Arthritis, fanden wir die Arthralgie nur 1mal mit Fieber und Erythema nodosum verbunden. 3 weitere Patienten mit Fieber zeigten dieses Exanthem nicht. Ein anderer Patient bot das Bild einer generalisierten Sarkoidose, deren Symptomatik vor allem von Seiten des ZNS bestimmt war. Ein Erythema nodosum bestand hier nicht. Behrend fand, daß bei

28 % seiner 335 Fälle von Sarkoidose ein Erythema nodosum vorausging. Bei Rudberg-Roos, der 296 Patienten untersuchte, lag der Prozentsatz von 35 % deshalb so hoch, da in Skandinavien Meldepflicht besteht.

f) Unabhängig vom Grundleiden bestehende
Gelenkaffektionen

Wie in der allgemeinen Diskussion um die Arthritiden bei Sarkoidose bereits gestreift, schließen sich Morbus Boeck und Arthralgien anderer Genese nicht aus. Beispiele aus dem Schrifttum gaben wir bereits.

Unter den 27 Fällen konnten wir bei 2 Patienten ein akut rheumatisches Fieber finden. Das eine Mal ging es der Sarkoidose um 9 Jahre voraus, das andere Mal nur um 5 Monate. Ob es sich bei letzterem tatsächlich um ein rheumatisches Fieber handelte, oder ob nicht die bestehende Polyarthrititis als zusammenhängend mit der Sarkoidose verkannt wurde, konnten wir leider nicht mehr nachprüfen.

Die primär chronische Polyarthrititis fanden wir ebenfalls 2mal mit Sarkoidose vergesellschaftet. Stellt man eine zeitliche Beziehung auf zwischen der Diagnosestellung beider, so ging bei 1 Patienten die PcP um 35 Jahre voraus, beim anderen hatte sie sich in etwa zum gleichen Zeitpunkt entwickelt wie die Sarkoidose. Arthrosen der großen Gelenke, und zwar vom atrophischen Typ, sahen wir neben dem Morbus Boeck in 3 der Fälle.

Tabelle 16: Unabhängigkeit vom Grundleiden bestehende
Gelenkaffektion bei 27 Fällen

- 2 mal rheumatisches Fieber
(davon 1 mal sicher)
 - a) der Sarkoidose vorausgehend um 5 Monate)
 - b) der Sarkoidose vorausgehend um 9 Monate
- 2 mal primär chronische Polyarthrititis
 - a) der Sarkoidose um 35 Jahre vorausgehend
 - b) mit der Sarkoidose zusammenfallend
- 3 mal Arthropathien (Arthrosen) anderer Genese

II. Knochenaffektion

1. Allgemeine Diskussion

Der isolierte Knochenbefall bei Sarkoidose wird im Schrifttum von 0 (C.C. Thomas u. Ackermann) bis 43 % (Gottlieb M.F.) angegeben. Mayock fand als Durchschnittswert verschiedener Autoren 14 %. Andere, wie Behrend, der sich allerdings auf die Ostitis multiplex cystoides beschränkt, spricht von 4 %, Dombrowsky, ebenfalls nur die cystischen Aufhellungen in Finger- und Zehenphalangen beachtend, von ca. 5 %. Holt und Owens fanden in eigenem Krankengut, das speziell auf Knochenabnormitäten hin untersucht wurde, daß 16,9 % einen Knochen-Boeck aufwiesen.

In fast jedem der Knochen können Foci sarkoidotischen Ursprungs vorkommen. Dennoch liegt aus bisher ungeklärten Gründen die Prädispositionsstelle bei den kleinen Fuß- und Handknochen. Jordan und Osborne beschrieben indes 2 Fälle generalisierter Sarkoidose, bei der alle Röhrenknochen der Extremitäten befallen waren.

Die Knochenveränderungen als solche werden in der bereits erwähnten Arbeit von Holt und Owens von röntgenologischem Gesichtspunkt aus wie folgt beschrieben:

1) lakunare Resorption, die zu einem mottenfraß-ähnlichen Substanzverlust des Knochens führt. 2) gut lokalisierbare Cysten, die wie herausgestantzt erscheinen. 3) Verdünnung der Corticalis und Osteoporose, die später dem Knochen das Aussehen von grobmaschigem Netzwerk verleiht, 4) Zerstörung des Knochens mit Mutilationen in den fortgeschrittenen Stadien.

Fleischner hat insbesondere als Beispiel für die letztere Form ein ausgezeichnetes Bildmaterial aufgestellt.

Kritisch betrachtet ist natürlich die Zuordnung von Knochenveränderungen zur Sarkoidose, wenn es sich nicht gerade um Fälle generalisierter Manifestationen handelt, nicht leicht, vielleicht manchmal unmöglich. Holt und Owens weisen allerdings betont darauf hin, daß, hat man einmal bildlich die mögliche Strukturveränderung bei Knochen-Sarkoidose begriffen, man sie selten für etwas anderes hält.

Interessant diesbezüglich sind Untersuchungen von Baltzer, Dombrowski und Behrend, die von 404 Patienten zu nur 4,5 % eine Ostitis multiplex cystoides Jüngling röntgenologisch erfaßten; in einer Kontrollgruppe von 200 nicht Sarkoidose-Kranker konnten sie jedoch zu 6 % dieselben Cysten finden.

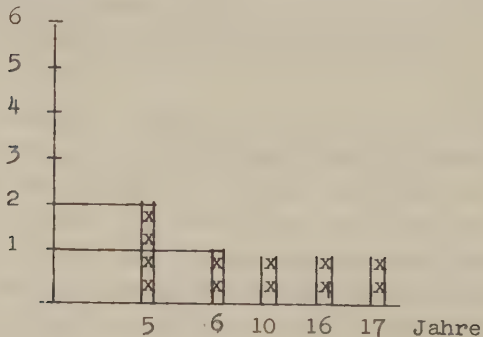
2. Eigene Auswertung

Aus unserem Krankengut von 271 Patienten zeigten 6 (siehe Tabelle 8) röntgenologische Knochenveränderungen. Bei 3, fraglich 4, dieser 6 Patienten konnte die Diagnose histologisch teils durch Scalenus- und Leberbiopsie, teils bronchoskopisch und mediastinoskopisch gesichert werden. Das Durchschnittsalter dieser, ausnahmslos dem weiblichen Geschlecht zugehörigen Patienten, war 51 Jahre.

Arthritiden, die mit diesen Knochenveränderungen in Zusammenhang standen, fanden sich nur in 3 der Fälle; 2 andere fielen ferner dadurch auf, daß außer einer fortgeschrittenen Lungenaffektion (Stadium 3 bzw, 2-3 nach Wurm) keine sonstigen Manifestationen mehr nachweisbar waren. Die Beobachtungszeit aller 6 Patienten lag zwischen 5 und 17 Jahren, war also relativ lang.

Schaubild 5: Beobachtungszeitraum bei 6 Patienten mit positivem Röntgenbefund

Zahl der
Patienten



Bei 2 der Patientinnen handelte es sich um eine generalisierte Sarkoidose mit intermittierendem Fieber und Hauterscheinungen. Erythema nodosum trat nur einmal auf.

Wie aus der tabellarischen Übersicht der 6 Fälle hervorgeht, trugen dort, wo die Sarkoidose nicht histologisch gesichert werden konnte, das klinische Gesamtbild nebst Verlauf, sowie Laborbefunde und Röntgenbild zur Diagnose bei. Die Tuberkulin-Probe war 5mal negativ, einmal fraglich positiv (5 mm). Eine deutliche Erhöhung der BKS fanden wir 4mal, ebenfalls 4mal eine Hypergammaglobulinämie (über 20 rel. %). Eine ausgesprochene Eosinophilie mit 14 % ergab sich 1mal.

Tabelle 17: Röntgen-positive Knochenbefunde
bei 6 Patienten

F a l l 1: P., Anna, 49 Jahre

Rö: Cystische Aufhellung Os naviculare li.

Gelenkbeschwerden: Schmerzen an beiden Handgelenken

Lungenbefund : Tumorige Vergrößerung der Hilus-LK
 bds. mit ziemlich dichter sub-
 miliarer Herdbildung bdr. Lungen-
 felder (Stadium 2 nach Wurm).

anamnestisch : chron. Iridocyclitis bds., Parotitis,
 Erythema nodosum, lupusähnliche
 Hauteffloreszenzen, zeitlich wie
 folgt auftretend: re Unterarm,
 re Mamma (deshalb Mammaamputation),
 li Unterschenkel, li Gesäßinnen-
 seite, li Oberschenkel, li Mamma

Biopsie : histologisch nicht gesichert

Tuberkulin-Test : negativ

Labor : Eosinophilie von 7 %, Monocytose von
 rel. 10 %, gamma-Globuline 27,5
 rel. %,
 BKS: 25/75

F a l l 2: H., Maria, 58 Jahre,

Krankenblatt Nr. 67/1046

Rö: kleincystische Aufhellungen in den Phalangen und Metacarpalköpfchen, sowie Gelenkspaltveränderungen an fast sämtl. Fingern bdr. Hände

Gelenkbeschwerden: Schmerzen in den Fingergelenken

Lungenbefund : Stad. 2 (Hilus und Lunge)

andere Mani-
festationen : Hals-LK

Biopsie : histologisch durch Scalenus- und
Leberbiopsie gesichert

Tuberkulin-Test : negativ

Labor : gamma-Globuline 23 rel. %, sämtli-
che Rheumateste negativ,
BKS: 84/100

F a l l 3: H., Dorothea, 52 Jahre,

Krankenblatt Nr. 67/833

Rö: kleine Knochencyste re Oberschenkelkopf,
generalisierte Osteoporose

Gelenkbeschwerden: Hüftgelenksrheumatoid re

Lungenbefund : ausgedehntes Stad. 2

andere Mani-
festationen : LK re Achselhöhle

Biopsie : Mediastinoskopisch und broncho-
skopisch-histologisch gesichert

Tuberkulin-Test : "schwach positiv"

Labor : gamma-Globuline 21 rel. %, Lympho-
cytose von 40 %, Eosinophilie 7 %,
BKS: 72/96

F a l l 4: W., Therese, 37 Jahre

Rö: diffuse, bzw. cystische Aufhellungen der Metacarpalköpfchen re 2, 3 und li 3, 4, 5 begleitet von Weichteilveränderungen d. betr. Finger

Lungenbefund : weitgehend zurückgebildeter Boeck d. Hilus-LK, keine Lungenbeteiligung mehr im Gegensatz zu früher

anamnestisch : Parotitis bds., chron. Iridocyclitis bds. Myocarditis, Hauteffloreszenzen an Händen und Füßen, Lungen Stad. 2

Gelenkbeschwerden: keine Angaben (anamnestisch aber wahrscheinlich)

Biopsie : histologisch nicht gesichert

Tuberkulin-Test : negativ

Labor : uncharakteristisch

F a l l 5: L., Sabine, 65 Jahre

Rö: wabige Strukturformen u. Cysten fast sämtl. dist. Phalangen

Gelenkbeschwerden: keine

Lungenbefund : Stad. 3

andere Manifestationen : keine

Biopsie : Bronchoskopie: makroskopisch Besenreiserstruktur und mikroskopisch: keine Granulome

Tuberkulin-Test : negativ

Labor : Eosinophilie von 14 %, BKS: 13/24

F a l l 6: Sch., Maria, 45 Jahre,
Krankenblatt Nr. 68/7465

Rö: cystische Aufhellung im Os naviculare und Triquetrum li

Gelenkbeschwerden: nein

Lungenbefund : Stad. 2-3

andere Manifestationen : keine

Biopsie : histologisch durch Bronchoskopie
gesichert: multiple Epitheloidzell-
knötchen mit einzelnen mehrkernigen
Riesenzellen ohne Nekrose

Tuberkulin-Test : positiv (7 mm)

Labor : gamma-Globuline 28 rel. %,
BKS: 20/56

III. Schlußfolgerung

Faßt man nun das unter Gelenk- und Knochenaffektion Erörterte zusammen, so ergibt sich, daß Knochen- und Gelenkveränderungen weder auf die initiale Arthritis noch auf die Ostitis cystoides der Finger beschränkt sind, sondern daß

- 1) die Manifestationsformen an den Gelenken und an den Knochen vielfacher Art sind,
- 2) daß sich Sarkoidose und Arthritiden anderer Genese nicht ausschließen,
- 3) daß sich die Arthritiden verschiedener Genese in ihrem klinischen Bild gleichen können,
- 4) daß das mannigfaltige Bild der Sarkoidose bezüglich ihrer Manifestationsformen, die interkurrenten Arthritiden und Ostitiden anderer Genese dafür sorgen, daß trotz ausreichender Kenntnisse immer noch Zweifel an der rechten Diagnose bestehen bleiben.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Nach einem Streifzug durch die geschichtliche Entwicklung der Sarkoidose und ihrer als Sarkoidoseproblem diskutierten Hypothesen bezüglich einer Aetiologie, werden in Form des sich histo-pathologisch wie klinisch darstellenden Gesamtbildes, einschließlich ihrer besonderen Immunitätslage, die sich hieraus ergebenden Kriterien der Sarkoidose besprochen.

Ausgewertet wurde ein Krankengut von insgesamt 271 Patienten, die während der Jahre 1941 bis 1967 registriert wurden. Unter den Erkrankten waren die 20- bis 30-jährigen mit einem Durchschnittsalter der Frauen von 37,1 Jahren, der Männer von 30,6 Jahren, am häufigsten betroffen. 170 Patienten gehörten dem weiblichen, 101 dem männlichen Geschlecht an. Das ergibt ein Verhältnis der Frauen zu Männern wie 1,7 zu 1,0.

Die Sarkoidose hatte sich in 203 Fällen (= 74,9 %) rein thorakal manifestiert, in 65 der Fälle (= 24,4 %) ergab sich eine Kombination mit extrathorakalen Organen; 3mal handelte es sich um isolierten Organbefall extrathorakaler Art. Bei 95 der Patienten, das sind 35 %, erfolgte die Krankheitsfeststellung rein zufällig, die anderen 176 hatten auf Grund subjektiver Störungen den Arzt aufgesucht. Bezüglich der Tuberkulin-Probe fanden wir 257mal (= 94,8 %) eine Negativität, 11mal (= 4,1 %) eine Positivität; bezüglich einer erhöhten Tuberkuloseexposition konnten wir keine Schlußfolgerungen ziehen.

Histologisch ließ sich die Diagnose in 80 der 271 Fälle sichern, wobei Mediastinoskopie und Bronchoskopie die größte Ausbeute erbrachten. Charakteristische Thoraxaufnahmen zeigten 268 Patienten, von denen 96 (= 35,8 %) vergrößerte mediastinale Lymphknoten, 141 (= 52,6 %) einen gleichzeitigen Lungenbefall aufwiesen. 31 (= 11,2 %) boten das Bild einer mehr oder weniger stark ausgebildeten Fibrose. Entsprechende Laboruntersuchungen konnten nur sekundär zur Diagnose beitragen.

Besonders hervorgehoben wurden 27 Patienten, - 18 Frauen, 9 Männer, mit einem Durchschnittsalter von 46,4 bzw. 35,1 Jahren -, bei denen sich die Sarkoidose mit 9,9 % an Gelenken bzw. Knochen manifestiert hatte. 16 dieser Fälle waren histologisch gesichert, eine Biopsie aus der Gelenkkapsel war allerdings nicht vorgenommen worden. Bei 16 Patienten ging die Arthritis der Sarkoidose voraus, und zwar bis zu 3 Jahren; bei 3 Patienten konnten die Arthralgien nicht mit Sicherheit der Sarkoidose zugeordnet werden und bei 5 Patienten traten sie im Verlaufe der Erkrankung auf. Knochenveränderungen ohne Gelenkbeschwerden ergaben sich 3mal. Eine Polyarthritits vom migratorischen Typ fand sich in 21 der Fälle, 3mal trat sie monartikulär auf. Als unabhängig vom Grundleiden bestehende Arthralgien fanden sich 2mal (davon 1mal sicher), ein akutes rheumatisches Fieber, 2mal eine primär-chronische Polyarthritits und 3mal Arthrosen anderer Genese. 6 der 27 Patienten, es handelte sich hierbei ausschließlich um Frauen, zeigten röntgenmorphologisch eine Beteiligung des Knochens, wobei gezeigt wird, daß sich die Knochenveränderungen nicht auf die Ostitis cystoides der Finger beschränken. Eine ausführliche Fallbeschreibung dieser 6 Fälle wird gegeben.

LITERATURVERZEICHNIS

=====

- ACKERMANN, A.J.: Roentgenological Aspect of Sarcoidosis. Ann.J.Roentgenol. 59 : 318-325, March 1948.
- AROLD, C.: Die Behandlung der Sarkoidose. In R. Hoppe: Sarkoidose. Bericht über die Tagung d. Rheinisch-Westf. Vereinigung in Düsseldorf am 14. März 1964, S.121. Stuttgart, F.K. Schattauer-Verlag (1965).
- BALTZER, G., DOMBROWSKI, H. and BEHREND, H. (BRD): On the Relative Importance of Jüngling's Disease in Sarcoidosis. In "Vth international conference of Sarcoidosis", Prague, June 16-21, 1969.
- BEHREND, H. et DEICHER, H. et RUPEC, M.: Kveim-Test und Sarkoidose. Archiv f. klin. u. Experim. Derm. Band 227, Heft 1, S. 113 (1966).
- BEHREND, H.: Die Klinik und Diagnostik der Sarkoidose. Der Internist, Jahrgang 10, August 1969, Seite 293.
- BERBLINGER, W.: Morbus Boeck und Tuberkulose. Med. Welt 35: 1726 (1960).
- BESNIER, E.: Lupus pernio de la face; synovites fongueuses (scrofulo tuberculeuses) symetriques des extremités superieures. Ann. Derm. Syph. (Paris) 10: 333 (1889).
- BETHLEM, N., Vieira L.O.B.D. and Figueireda, S.: The value of the Test of Kveim in the Diagnosis of Sarcoidosis. The first Brazilian Experience. In: Abstracts; Vth international conference on Sarcoidosis; XIVth Scientific Conference of the Medical faculty of Charles University, Prague, June 16 - 21, 1969, page 135.

- BLAHA, H.: Sarkoidose der Knochen und Gelenke.
In: "Ungewöhnliche Abläufe der Sarkoidose, progressive Lungenfibrose, Bronchustuberkulose", Vorträge vom XXVIII. Kongreß der Südwestdeutschen Gesellschaft für Tuberkulose und Lungenkrankheiten, Gießen, Mai 1968. Fortbildung in Thoraxkrankheiten, Band 4, Seite 83.
- BLOCH, B.: z. Kenntnis des Lupus pernio.
Handhefte f. prakt. Derm., Bd.45: 177 (1907).
- BOECK, C.: Multipelt benign. hudsarkoid.
Norsk Maj. Laeg. 60: 1321 (1899).
- Multiple benign Sarkoid of Skin.
I. cutan. - genito-urin. disease.
17: 543 (1899).
- Weitere Beobachtungen über das "multiple benigne Sarkoid der Haut".
Arch. Derm. Syph. Erg.-Bd. (Festschrift F. Kaposi), 153-168, 1900.
- Fortgesetzte Untersuchungen über das multiple benigne Sarkoid.
Arch. Derm. Syph. (Wien/Leipzig) 73 : 71 (1905).
- Nochmals zur Klinik und zur Stellung des "benignen Miliarlupoids".
Arch. Derm. Syph. (Wien/Leipzig) 121 : 707 (1916).
- BRANSON, J.H., and PARK, J.H.: .
Sarcoidosis: hepatic involvement.
Ann. intern. Med., 40, 111 (1954).
- BRECKE, F.: Ungewöhnliche Abläufe der Sarkoidose, progressive Lungenfibrose, Bronchustuberkulose (Vorträge vom XXVIII. Kongreß der Südwestdeutschen Gesellschaft für Tuberkulose und Lungenkrankheiten, Gießen, Mai 1968. Fortbildung in Thoraxkrankheiten, Band 4.

- BURMAN, M.S., MAYER, L.:
Arthroscopic examinations of the knee joint: Report of cases observed in the course of arthroscopic examinations, including instances of sarcoid and multiple polypoid fibromatosis.
Arch. Surg. (Chicago) 32 : 846-74, 1936.
- CARSTENSEN, B.:
Diagnosis of sarcoidosis.
Act. Tuberc. (Suppl. 45) : 38, 1959.
- CASTELLANOS, A. and GELEN, E.:
Sarcoidosis (Besnier-Boeck-Schaumann's Disease): Report of case in Child Simulating Still's Disease.
Amer. J. Dis. Child. 71 : 513-529, 1946.
- CHASE, M.W.:
(1945)
Zit. bei Schmidt (1969).
- DAVIS, M.W. and CROTTY, R.Q.:
Sarcoidosis associated with Polyarthritidis.
Ann. intern. Med., 36, 1098 (1952).
- DOMBROWSKI, H.:
Die Röntgendiagnostik der Sarkoidose.
Der Internist, Heft 8, 1969, S. 305 - 312.
- EULE, H.:
Röntgenbild und Histologie bei nicht-tuberkulösen Lungenveränderungen.
Z.f.Tuberk. 128 : 139-43, 1968.
- FERGUSON, R.H. and PARIS, J.:
Sarcoidosis: Study of 29 cases with review of splenic, hepatic, mucous membrane, retinal and joint manifestations.
Arch. intern. Med., 101, 1065 (1958).
- FUNK, C.F.:
Das Boecksche Sarkoid im Spiegel der Weltliteratur.
Hautarzt 2 : 55 (1952).
- FINKELNBURG:
Zit. bei Fleischner, 1924.
- FLEISCHHACKER, G.:
Seltene Lokalisation bei Knochen - Boeck. Österreich. Z. Kinderheilk. 8 : 79 - 81 (1952).

- FLEISCHNER, F.: Die Erkrankung des Knochens bei Lupus pernio und Boecks Miliarlupoid. Ostitis tuberculosa multiplex cystoides (Jüngling). Fortschr. a.d. Geb. d. Röntgenstrahlen 32 : 193 (1924).
- FORCHHAMMER: Lupus pernio. Dermat. Zeitschrift, Bd. 14, 770 (1907).
- FRAENKEL, E.: Über eine eigentümliche Form multipler Knochentuberkulose. Beitr. z. klin. d. Tub., Bd. 50, S. 441 (1922).
- GOTTLIEB, M.E.: On bone changes in benign lymphogranulomatosis. Nord. med. 29 : 57-59, Jan. 11., 1946.
- GREENWOOD, R., SMELLIE, H., BARR, M., CUNLIFFE, A.C.: Brit. med. J. 1 : 1388, (June 14, 1958). Circulating antibodies in Sarcoidosis.
- GUSEK, W.: Vergleichende Cytologie u. Histogenese des Sarkoidosegranuloms. Arch. f. kl. u. experim. Derm., Bd. 227, Heft 1, S. 24 (1966).
- Pathologische Anatomie der Sarkoidose. Der Internist, Jahrg. 10, Heft 10, S. 389, Okt. 1969 (Springer-Verlag).
- HODGSON, C.H., OLSEN, A.M. and GOOD, C.A.: Bilateral hilar adenopathy, its significance and management. Ann.Int.Med. 43 : 83-99, 1955.
- HEILBRONNER: Zit. bei N. Voorhoeve, 1922.
- HOLT, J.F., OWENS, W.J.: The osseous lesions of Sarcoidosis. Radiology 53 : 11-30, July 1949.
- HORÁČEK, F., ALTMANN, V. and VOTAVA, V. (Czechoslovakia): Bone changes in Sarcoidosis. In: "Vth international conference of Sarcoidosis", Prague, June 16-21, 1969.
- HUNTER, F.T.: Hutchinson-Boeck's Disease. New England I. Med. 214 : 346 (1936).

- HUTCHINSON, J.: Anomalous disease of skin of fingers, etc. (Papillary Psoriasis?) Illustrations of Clinical Surgery, Vol. I, p. 42, London: J. & A. Churchill (1978).
- Cases of Mortimer's malady (lupus vulgaris multiplex non-ulcerans and non-serpigineous) Arch. Surg. (London) 9, 307, 315 (1898).
- Mabey's malady and lupus pernio. Mortimer's malady (a form of lupus pernio). Arch. Surg. (London) 11, 205, 289 (1900).
- JADASSON: Zit. bei Volk 1927.
- JAMES, D.G.: Diagnosis and treatment of Sarcoidosis. Brit. med. J., 2 : 900 - 4, Oct. 20, 1956.
- JAQUES, W.E.: Sarcoidosis: review and proposed etiologic concept. Arch. Path. 53 : 558 - 592, 1952.
- JORDAN, J.W. and OSBORNE, E.D.: "Besnier-Boeck's disease": Report of two cases with extensive involvement. Arch. Derm. Syph., N.Y., 35, 663, 1937.
- JÜNGLING, O.: Ostitis tuberculosa multiplex cystica (eine eigenartige Form der Knochen-tuberkulose) Fortschr. d. Röntgenstr. 27 - 375 (1919-1921).
- Ostitis tuberculosa multiplex cystica und ihre Beziehungen zum Lupus pernio. Med. Korrespondenzblatt d. Württemb. Landesvereins, 92 : 71 (1922).
- Über Ostitis tuberculosa multiplex cystoides, zugleich ein Beitrag zur Lehre von den Tuberkuliden des Knochens. Bruns. Beitrag Klin. Chir. 143 : 401 (1928).

KALKOFF, K.W., et HÜCK, J.:

Die Tuberkulinreizschwelle verschiedener Haupttuberkuloseformen einschließlich der Boeckschen Krankheit. Arch. Derm. Syph. (Berlin) 186 : 374 (1947).

KALKOFF, K.W.:

Zur Aetiologie der Boeckschen Krankheit. Derm. Wschr. 119 : 554 (1947).

-

Zur Aetiologie des Morbus Boeck und zur Abgrenzung seines Formenkreises. Zbl.f.Haut- und Geschlechtskr., 18 : 1 - 9 (1955).

-

Zur Aetiologie des Morbus Boeck. Beitr. Klin. Tuberk., 114 : 1 - 17 (1955).

-

Problematisierung und Klinik der Sarkoidose (Morbus Besnier-Boeck-Schaumann). Beitr. Klin. Tuberk. 121 : 246 (1959).

-

Zur Geschichte der Sarkoidose. Der Internist, 10. Jahrg., Heft 8 (1969).

KAPLAN, H.:

Sarcoid Arthritis. A Review. Archives of International Medicine, 1963, Vol. 112, p.162.

KARLISH, A.J., COX, E.V., HAMPSON, F., HEMSTED, E.H.:

Kveim-Test in Crohn's Disease. The Lancet, Nov. 7, 1970, Seite 977.

KARLISH, A.J.:

La Sarkoidose, P. 176, Paris 1967.

THE LANCET:

The Kveim Controversy
October 2, 1971, Seite 750.

KIENBÖCK, R.:

Zur radiographischen Anatomie und Klinik der syphilitischen Knochen-erkrankungen an Extremitäten. Ztschr.f.Heilk. 23 : 130 (1902).

KISSMEYER, A.:

Zit. bei Réunion
Dermat. de Strasbourg, 1934.

KLINGMÜLLER:

Über Lupus pernio.
Arch. f. Derm., 84 : 323 (1907).

KREIBICH, K.:

Über Lupus pernio.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 71 : 3 (1904).

- KUZNITZKY, E. und A. BITTORF:
Boecksches Sarkoid mit Beteiligung
innerer Organe.
Münchn. med. Wschr., 62, 1349 (1915).
- LEITNER, St. J.:
Der Morbus Besnier-Boeck-Schaumann:
Chronische epitheloidzellige
Retikuloendotheliose oder
Granulomatose.
Schweiz. med. Wschr. 70: 411 - 7,
Mai 11, 1940.
- LIEHR, H.:
Extrapulmonale Sarkoidose.
Med. Klin. 66, 12 (1971) 418.
- LÖFGREN, S.:
Primary pulmonary sarcoidosis. Early
signs and symptoms.
Acta med. Scand., 145 : 424-31, 1953.
- Das bilaterale Hiluslymphdrüsensyndrom
(BHL) als Anfangsstadium der Sarkoidose.
Beitr. Klin. Tuberk. 114 : 75 (1955).
- Definition and diagnostic criteria of
sarcoidosis.
Acta Tuberc. Scand. (Suppl. 45) : 15
(1959).
- MANKIEWICZ, E.:
Mycobacteriophages isolated from
persons with tuberculosis and non-
tuberculous conditions.
Nature, 191 / 1416 (1961).
- et van WALBECK, M.: Mycobacteriophages,
Their role in tuberculosis and
sarcoidosis.
Arch. Environm. Health, 5 : 122
(1962).
- On the etiology of sarcoidosis.
Canad. Med. Ass. J. 88 : 593 (1963).
- The relationship of sarcoidosis to
anonymous bacteria.
Acta med. Scand., 176 (Suppl. 425) :
68 (1964).
- et BELAND, J.:
The role of Mycobacteriophages and of
cortisone in experimental tuberculosis
and sarcoidosis.
Amer. Rev. resp. Dir., 89 : 707
(1964).

- MANKIEWICZ, E.: Bacteriophages that lyse mycobacteria and corynebacteria and show cytopathogenic effect on tissue cultures of renal cells of *Cercopithecus aethiops*. *Canad. Med. Ass.J.*, 92 : 31 (1965).
- MARTENSTEIN, H.: Die Wirkung des Serums von Sarkoid-Boeck- und Lupus-pernio-Kranken auf Tuberkulose. *Arch. Derm. Syph. (Berlin)* 136, 317 (1921).
- MAYER, E.: Dissertation, Zentralkrankenhaus Gauting. In Vorbereitung.
- MAYOCK, R.L., BERTRAND, P., MORRISON, C.E., and SCOTT, J.H.: Manifestation of Sarcoidosis. *American Journal of Medicine*, Vol. 35, July 1963, S. 67.
- MITCHELL, D.N., CANNON, P., DYER, N.H., HINSON, K.F.W., WILLOUGHBY, J.M.T.: The Kveim-Test in Crohn's Disease. *The Lancet*, Sept. 13, 1969, 571.
- Further observations on Kveim-Test in Crohn's Disease. *The Lancet*, Sept. 5, 1970, Seite 497.
- MOHR, H.J.: Pathologie der Sarkoidose. In R. Hoppe: Sarkoidose. Bericht über die Tagung der Rheinisch-Westf. Tuberkulose-Vereinigung in Düsseldorf am 14. März 1964, S. 1, Stuttgart, F.K. Schattauer-Verlag (1965).
- MOROSOFF, N V.: Zit. bei Fleischner 1908.
- MOREAU, R.: Formes articulaires de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. *Bull. Acad.Nat. Med. (Paris)* 133 : 89 - 91, Jan. 18-25, 1949.
- MUSCHTER: Ein Beitrag zu dem Krankheitsbild des Lupus pernio. *Derm.Zeitschr.*, Bd. 28, S.203 (1919).
- MYERS, G., GOTTLIEB, A.M., MATTMAN, P.E., ECKLEY, G.M., CHASOW, K.: Der Gelenk- und Skelettbefall bei Sarkoidose. *In J.med.* 12 : 161 (1952).

- NIELSEN, J.: "Recherches radiologiques sur les lésions des os et des poumons dans les sarcoides de Boeck."
Bull. Soc. franc. Derm. Syph., 41, 1187 (1934).
- PAUTRIER, L.-M.: A propos du critérium histologique des tuberculides, et en particulier à propos de la sarcoïde de Boeck-Darier?
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 45 : 1589 (1938).
- La Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.
344, Paris, 1940.
- Sarcoidosis.
Brit. J. Tuberc. 42 : 1 (1948).
- PATTERSON, J.R., ISRAEL, H.L. and SMUKLER, N. (USA): Sarcoid Arthritis
In "Vth international conference of Sarcoidosis", Prague, June 16-21, 1969.
- PAVELKA, K., FARNER, C., BÖNI, A., WAGENHÄUSER, F. (Czechoslovakia and Switzerland): Sarcoid Arthritis.
In "Vth international conference of Sarcoidosis, Prague, 16-21 June, 1961.
- PRIBILLA, W.: Leberbiopsie und Laparaskopie.
In: Sarkoidose. Bericht über die Tagung der Rheinisch-Westf. Tuberkulose-Vereinigung in Düsseldorf, 14. März 1964. Schattauer-Verlag Stuttgart, Seite 97.
- PUTKONEN, T.: Symptomenkomplexe der beginnenden Sarkoidose. Arch. f. kl. u. experim. Derm., Bd. 227, Heft 1, S.116 (1966).
- QUINN, E.L., BUNCH, D.G. and YAGLE, E.M.: The mumps skin and complement fixation test as a diagnostic aid in sarcoidosis
J. invest. Derm. 24 : 595 (1955).
- REFREM, O.: The Pathogenesis of Boeck's Disease (Sarcoidosis) Investigations on the significance of foreign bodies, phospholipides and hypersensitivity in the formation of sarcoid tissue.
Acta med. Scand. 149 (Suppl. 294) : 1-146 (1954).

- REMIJNSE, J.G.: Ein Fall von Dactylitis syphilitica.
Nederl. Tijdschr.v.Geneesk. 2 :
1406 (19807).
- REUNION Dermat. de Strasbourg, May 13, 1934.
Bull. Soc. franc. de dermat. et
syph. 41 : 995-1392 (1934).
- RICKER, W. and CLARK, M.:
Sarcoidosis: clinico-pathologic
review of 300 cases including 23
autopsies.
Im J. Clin. Path. 19 : 725 - 749,
1949.
- RIDLEY, C.M.: "Sarcoidosis with unusual arthritis".
Proc. R. Soc. Med., 50, 609 (1957).
- RIEDER, H.: Über Kombination von chron. Osteomye-
litis (Spina-ventosa) mit lupus pernio.
Fort Schr. d. Röntgenstr., Bd. 15,
S. 125 (1910).
- RUDBERG-Ross, J.: Verlauf und Prognose der Sarkoidose
bei 296 beobachteten Fällen.
Acta tuberc. scand. 41 (1962) Suppl.
52
- SCADDING, J.G.: Discussion on Sarcoidosis.
Proc. roy. Soc. Med., 49, 799-802,
Oct. 1956.
- Sarcoidosis.
London 1967, Eyre u. Spottiswoode.
- SITZBACH, L.E. and EHRLICH, J.C., NICKERSON - Kveim:
Reaction in Sarkoidose.
In J.Med. 16 : 790-803, 1954.
- SITZBACH, L.E., VIEIRA, L.O.B.D., TOPILSKY, M.,
JANOWITZ, H.D.: Is there Kveim Responsiveness in
Crohn's Disease?
The Lancet, Sept. 18, 1971, Seite 634.

- SCHAUMANN, J.: Sur le lupus pernio. Mémoire présenté en Novembre 1914 à la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie pour le prix Zambaco. Stockholm: Kungl. Boktryckeriet P. A. Norstedt u. Söner (1934).
- Recherches sur le lupus pernio et ses relations avec les sarcoides cutanées et sous-cutanées. Nord.med.Arch.Abtlg. II, Bd. 49 (1917).
- Etude sur le lupus pernio et ses rapports avec les sarcoides et la tuberculose. Ann. Derm. Syph. (Paris) 6 : 357 (1916-1917).
- Etudes histologiques et bacteriologiques sur les manifestations medullaires du lymphogranulome benigne. Ann. Derm. Syph. (Paris) 7 : 385 (1919).
- Notes on the histology of the medullary and osseous lesions in benign lymphogranuloma and especially on their relationship to the radiographic picture. Acta. Radiol. (Stockholm) 7 : 358 (1926).
- SCHMIDT, M.: Immunologische Befunde bei Sarkoidose. Der Internist, 10. Jahrg., Heft 10, S. 373 (1969).
- SCHULZ, K.H.: Zur Immunologie der Sarkoidose. Arch.f.klin. u.experim.Derm., Bd.227, Heft 1, S. 54 (1966).
- SCHÜRER-WALDHEIM, F.: Über Ostitis tuberculosa multiplex cystoides (Jüngling); ein Beitrag zur Aetiologie dieser Erkrankung. Langenbeck Arch. Klin. Chir., 146 : 267 (1927).
- Beitrag zur Klinik, Morphologie und Aetiologie der Ostitis tuberculosa multiplex cystoides. Langenbeck Arch. Klin. Chir. 160 : 680 (1930).

- STREDA, A. and BARDFELD, R. (Czechoslovakia):
Sarcoidosis and Rheumatoid Arthritis.
In "Vth international conference of
Sarcoidosis, Prague, June 16-21,
1969.
- STÜHMER, A.:
Das klinische Bild des Morbus Boeck
und seine Beziehungen zur Tuberkulose
vom Standpunkt des Dermatologen.
Bücherei d. Augenarztes, 27 : 80
(1957).
- SOKOLOFF, L. and BUNIM, J.:
Clinical and Pathological Studies of
Joint Involvement in Sarcoidosis.
The New England Journal of Medicine,
Vol. 260, Number 17, p.845 (1959).
- SONES, M., ISRAEL, H.L.:
Altered immunologic reactions in
sarcoidosis.
Ann. Intern. Med. 40 : 260 (Febr.1954).
- SHARMA, O.P., BAILEY, A., CARSTAIRS, L.S. and JAMES, G.
(Great Britain):
Bone involvement in Sarcoidosis.
In "Vth international conference of
Sarcoidosis, Prague, June 16-21, 1969.
- TAUPITZ, A.:
Zur Genese der Kalziumstoffwechsel-
störung bei verschiedenen Krankheits-
bildern. I. Sarcoidose. Med. Welt,
4 : 134 (1970).
- TEILUM, G.L.:
Allergic Hyperglobulinosis and
hyalinosis (paramyloidosis) in the
reticulo-endothelial system in Boeck's
sarcoid and other conditions, a
morphologic immunity reaction.
Amer.J.Path. 24 : 289 (1948).
- TENNESON, M.:
Lupus pernio.
Ann. Derm. Syph. (Paris) S.3, 3 : 1142
(1892).
- THOMAS, C.C.:
Sarcoidosis.
Arch. Dermat. u. Syph. 47 : 38-73,
Jan. 1943.
- TURIAT, J. et CHABOT, J.:
La Sarcoidose.
Rapports de la IV^e Conférence inter-
nationale, Paris, 12.-15. Sept. 1966.
Masson & Cie., Paris 1967.

- UEHLINGER, E.: Die pathologische Anatomie des Morbus Boeck.
Beitr. Klin. Tuberk. 114 : 17 (1955).
- VOLK, R.: Zum Sarkoid Boeck.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 138 : 327 (1927).
- Benignes Miliarlupoid.
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd.X/1. S. 286 (1931).
- VOORHOEVE, N.: Ostite à kystes multiples et son étiologie.
Act. scand. rad., Bd. 1, S.41 (1922).
- WEGNER, W. et WURM, K.: Der Morbus Besnier-Boeck-Schaumann (epitheloizellige Granulomatose und seine Bedeutung für die endogenen Augenentzündungen.
Bücherei d. Augenarztes, Heft 27 (1957).
- WILLIAMS, M.J.: Sarcoidosis presenting with Polyarthrit. Ann. rheum. Dis. (1961), 20, 138.
- WINKLER: Zit. bei Voorhoeve 1922.
- WURM, K., REINDELL, H., HEILMEYER, L.: Der Lungenboeck im Röntgenbild.
Thieme, Stuttgart (1958).
- WURM, K.: Untersuchungen über die Tuberkulinreaktion bei Sarkoidose.
Beitr. Klin. Tuberk. 127 : 195 (1963).
- Das Erythema nodosum und seine diagnostische Bedeutung, speziell im Zusammenhang mit der Sarkoidose.
Internist. Prax. 9, 1969, 671-677.
- REINDELL, H. und DOLL, E.: Klinik und Aetiologie der Sarkoidose (Morbus Boeck).
In R. Hoppe: Sarkoidose, S. 23.
Stuttgart: F.K. Schattauer (1965).

- ZIELER, K.: Über den sogenannten Lupus pernio (Granuloma Pernio, Erythema Pernio) und seine Beziehungen zur Tuberkulose. Arch. Derm. Syph. (Berlin) 94 : 99 (1909).
- ZWEIFEL, E.: "Gleichzeitiges Vorkommen eines Boeckschen Sarkoids mit einer primären chronischen Polyarthrititis (beginnendes Sjögren-Syndrom)". Helvet. paediat. Acta, 1, 475 (1946).

Lebenslauf

Am 7. Januar 1940 wurde ich als Tochter des prakt. Arztes Dr. med. Gottfried Apelt (verstorben) und Frau Emmy (verstorben) geb. Jacob in Hannover geboren. Nach dem Großangriff im Oktober 1943 siedelten wir nach Freiburg/Brsg. über. Dort besuchte ich 1946 - 1950 die Grundschule, dann das neusprachliche Droste-Hülshoff-Gymnasium. Am 31. März 1960 absolvierte ich die Reifeprüfung, um dann im Sommersemester 1960 mit dem Medizinstudium in Kiel zu beginnen. Fünf weitere Semester erfolgten an der Universität Freiburg, wo ich 1961 das Vorphysikum, 1963 das Physikum ablegte. Das Studium setzte ich schließlich in München fort und bestand dort im Sommer 1966 die ärztliche Prüfung. Nach Ableistung der Medizinal-Assistenten-Zeit wurde mir am 1. April 1969 vom Bayer. Staatsministerium des Innern die Bestallung als Arzt erteilt. Seit dieser Zeit befinde ich mich auf dem Wege zum internen Facharzt, wobei ich die letzten Jahre in München und Umgebung als Assistenz-Ärztin tätig war. Durch meine Verehelichung am 6.8.1971 mit Prof. Dr. rer. pol. Fritz Wall, Kiel-Hamburg, zog ich zurück in den Norddeutschen Raum.

